



FACULTAD DE  
CIENCIAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

---

ENCAPSULACIÓN DE DERIVADOS DE ERITROMICINA EN FOSFATO DE  
ZIRCONIO LAMINAR PARA EL DESARROLLO DE DISPOSITIVOS DE  
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

---

Memoria para optar al título de doctor en ciencias químicas

Elena Rodríguez Payán

Madrid, Noviembre de 2015



Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección y supervisión del Profesor Ernesto Brunet Romero a quien deseo agradecer su gran apoyo y dedicación.

Este trabajo ha sido realizado gracias a la colaboración mantenida entre la Universidad Autónoma de Madrid y la empresa ERCROS S.A. en la recientemente instaurada Cátedra de Patrocinio UAM-ERCROS. Deseo agradecer a ERCROS S.A. la oportunidad de haber podido llevar a cabo este trabajo y la inestimable generosidad demostrada por ellos.





A lo largo de estos años en los que he formado parte del grupo investigador de los profesores Ernesto Brunet Romero y Juan Carlos Rodríguez Ubis he tenido la oportunidad de compartir mi vida con algunas personas a las que deseo agradecer el enorme apoyo recibido. Muy especialmente, quiero agradecer a Ernesto la oportunidad que me ha brindado de trabajar con él, aprender y superarme día tras día, también que me haya dado la oportunidad de escribir y presentar este trabajo y toda la atención y el esfuerzo realizado para hacer esto posible. A Olga quiero agradecerle su apoyo tanto académico como personal, siempre positiva y viendo el lado bueno de las cosas cuando se el camino hace difícil. A Juan Carlos me gustaría agradecerle su cercanía, amabilidad y simpatía. Siempre con la puerta abierta y una sonrisa en la cara.

También quiero agradecer la ayuda de algunas personas que no han compartido conmigo el laboratorio pero que han contribuido a este trabajo como Mario, Noemí (DRX), Ajo (RMN, TGA, apoyo, consejo, risas), Pascual y Luis (Análisis elemental).

Quiero agradecer a todas aquellas personas que han compartido conmigo tantos días de laboratorio y que los han hecho tan divertidos, Antonio, Álvaro, Emilie, Carlos, Lauris, Laura, Ricardo, Paloma, Miriam y sobre todo Mary y Arturo (con vosotros me llevo amigos de los de toda la vida, eso tiene un valor inestimable, lluvias de ideas, desayunos, comidas, cañas, viajes..) no tengo palabras para agradecerlos los momentos pasados en el laboratorio.

Por último quiero expresar mi agradecimiento a aquellas personas que han estado conmigo, no solo en este viaje, sino en muchos otros. Gracias por

el apoyo prestado, los consejos y las risas, Esterwer, Olga, Ana, Pili, Cristi, los “nuevos del barrio con las cervejueves” y sobre todo Carlos, sin tus tardes de apoyo y psicología no creo que hubiese llegado hasta aquí, en los momentos más terribles de mi vida has estado apoyándome, mi agradecimiento no se puede expresar con palabras.

A mi familia quiero agradecerles su paciencia infinita, sus consejos y su apoyo moral, pero por encima de todo quiero dar las gracias a mi madre y a Miguel, quienes me han demostrado que el amor incondicional no tiene límites, nunca nadie ha mostrado una confianza en mí tan abrumadora, esto es lo que siempre me ha hecho seguir adelante, GRACIAS, GRACIAS, GRACIAS.

A mis padres y a Miguel

“El camino del progreso no es ni rápido ni fácil.”

**Marie Curie**



## Índice

1.-INTRODUCCIÓN.....	5
1.1.-Encapsulación de APIs.....	7
1.2.-Eritromicina y sus derivados .....	10
1.2.1.-Claritromicina: modificación del hidroxilo en C-6.....	14
1.2.2.-Azitromicina: modificación del aglicón macrocíclico .....	15
1.2.3.-Características estructurales de Claritromicina y Azitromicina .....	16
1.3.-Sólidos laminares .....	23
1.3.1.-Estructura de los fosfatos de zirconio.....	24
1.3.2.-Reactividad de los fosfatos de zirconio.....	33
1.3.3.-Aplicaciones .....	60
1.3.4.-Caracterización de materiales. Técnicas de análisis .....	67
2.-OBJETIVOS.....	83
3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	89
3.1.-Síntesis de fosfato de zirconio .....	89
3.1.1.-Utilización de microondas.....	92
3.2.-Intercalación de derivados de Eritromicina en fosfato de zirconio .....	97
3.2.1.-Claritromicina.....	99
3.2.2.-Azitromicina .....	105
3.2.3.-Comparación de resultados .....	109
<b>Claritromicina .....</b>	<b>121</b>
<b>Azitromicina .....</b>	<b>121</b>
3.2.4.-Mecanismo de la intercalación .....	129
3.2.5.-Utilización de microondas.....	133
3.3.-Síntesis de fosfatos de zirconio modificados con fosfonatos orgánicos.....	149
3.3.1.- Intercambio topotáctico con ácido metil fosfónico: obtención de materiales $ZrPO_4(H_2PO_4)_x(CH_3PO_3H_2)_y(H_2O)$ : (GMe).....	150
3.3.2.-Intercambio topotáctico con ácido fenilfosfónico: obtención de materiales $ZrPO_4(H_2PO_4)_x(C_6H_7PO_3)_y(H_2O)$ , (GPh).....	157

3.3.3.-Intercambio topotático con ácido tridecafluorooctil fosfónico: obtención de materiales $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_{13}\text{PO}_3)_y(\text{H}_2\text{O})$ , (GFOP) .....	161
3.3.4.-Intercambio topotático con Fosfomicina: obtención de materiales $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_5\text{P})_y(\text{H}_2\text{O})$ . (GGli) .....	167
<b>3.4.-Intercalación de derivados de eritromicina en fosfatos de zirconio modificados .....</b>	<b>177</b>
3.4.1.-Claritromicina .....	177
3.4.2.-Azitromicina .....	187
<b>3.5.-Desintercalación controlada de los derivados de Eritromicina.....</b>	<b>197</b>
3.5.1.-Resultados preliminares .....	198
<b>3.5.2.-Metodología de análisis .....</b>	<b>204</b>
3.5.3.-Empleo de $\text{NH}_4\text{Cl}$ .....	207
3.5.4.-Empleo de $\text{NaCl}$ .....	223
3.5.5.-Segundo método de liberación: empleo de $\text{NH}_4\text{Cl}$ .....	229
3.5.6.-Segundo método de liberación: empleo de $\text{NaCl}$ .....	235
3.5.7.-Fosfato de zirconio modificado.....	241
<b>A.....</b>	<b>244</b>
<b>4.-CONCLUSIONES .....</b>	<b>251</b>
4.1.-Perspectivas de futuro .....	253
<b>5.-PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>257</b>
5.1.-Materiales y métodos: .....	257
5.2.-Síntesis de $\gamma$ -Dihidrogenofosfato de Zirconio Dihidratado .....	259
5.3.- Procedimiento general de intercalación de amina .....	261
5.4.-Procedimiento general de síntesis de fosfatos de zirconio modificados con fosfonatos orgánicos .....	263
<b>5.5.- Liberación Controlada .....</b>	<b>312</b>
5.5.1.-Rectas de calibrado.....	312
5.5.2.-Método general de liberación con $\text{NH}_4\text{Cl}$ y $\text{NaCl}$ según el protocolo 1.	315
5.5.3.-Método general de liberación con $\text{NH}_4\text{Cl}$ y $\text{NaCl}$ mediante el protocolo 2 .....	321

## INTRODUCCIÓN





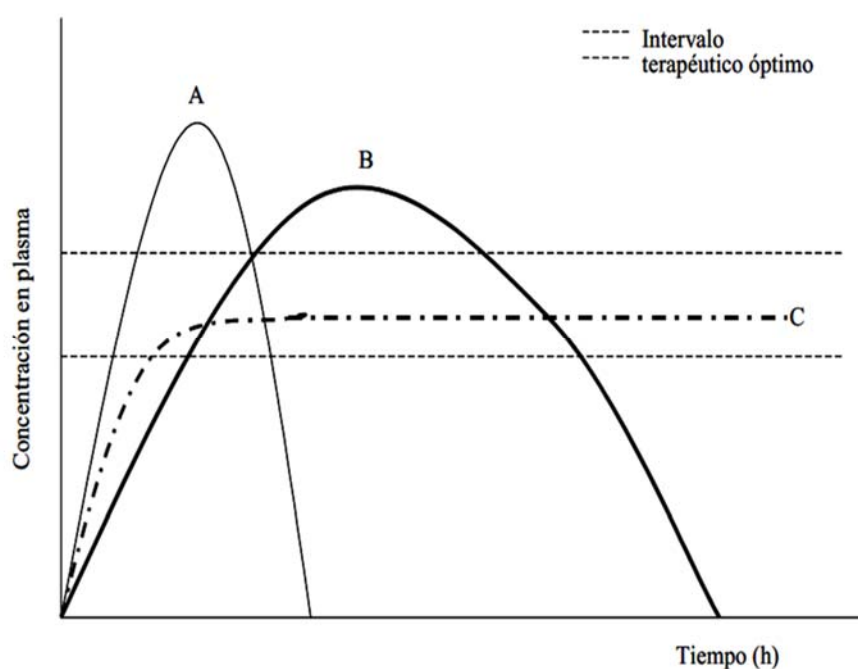
### 1.-INTRODUCCIÓN

Desde la más remota antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado de una elaboración más o menos compleja que posibilitara la misma. Incluso con el avance que supuso la obtención de las sustancias medicamentosas químicamente puras, iniciada en el siglo XIX, era necesario dotar a dichas sustancias de una forma farmacéutica que permitiera su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz. De esta forma, la investigación galénica dio lugar a nuevas formas farmacéuticas que aseguraran dichas condiciones: la cápsula blanda de gelatina atribuida al farmacéutico Mothes en 1833, la cápsula dura de gelatina atribuida a Lehuby en 1846, el comprimido a finales del siglo XIX, etc.

A mediados del siglo XX se empezaron a plantear nuevas formas farmacéuticas en función de los nuevos conocimientos que generó el estudio de la farmacocinética del principio activo medicamentoso. A partir de entonces, un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinamia, sino también por el efecto que, a través de procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ejerce sobre él el propio organismo. Surgió la biofarmacia como nexo de unión entre la Farmacocinética y la Tecnología Farmacéutica, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia.

En el caso de sustancias activas medicamentosas de eliminación rápida, puede plantearse una forma farmacéutica que lentifique deliberadamente la absorción de dicha sustancia, de forma que las curvas de concentración plasmática

resultantes no presenten picos tóxicos y se mantenga largo tiempo en el sector o banda de área de concentración plasmática de eficacia. Igualmente, existen nuevas formas farmacéuticas cuyo fin fundamental es evitar el efecto de primer paso por el hígado, utilizando por ejemplo la piel como lugar de administración, liberación y absorción del fármaco.



**Figura 1-1** Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) gragea convencional, (B) preparado de liberación lenta, (C) sistema de liberación transdermal.

En general, el tiempo para que la liberación sea total tiene que ser algunas horas (dependiendo del medicamento<sup>1</sup>) para que no se produzca una sobredosis debida a una liberación demasiado rápida (hay riesgos de que los efectos tóxicos

---

<sup>1</sup> Virginia Sáez, Estíbaliz Hernáez y Leyre López, "Liberación Controlada De Fármacos. Aplicaciones Biomédicas", Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 4(2), Abril 2003.

sean mayores que los deseados). Por otro lado, si no se libera suficientemente rápido, es posible que los efectos del compuesto no sean bastante potentes para actuar en contra de la enfermedad (Figura 1-1).

### 1.1.-Encapsulación de APIs

Una de las tendencias más modernas en la administración de fármacos es la formación de preparados farmacéuticos en la que el principio activo (API) está incluido en una matriz nanoestructurada. De esta manera se evitan problemas de muy diversa índole. Por ejemplo cierto tipo de APIs son extremadamente insolubles en agua y deben ser administrados en preparaciones que eviten este problema, como la inclusión en redes poliméricas hidrófilas.<sup>2</sup> La nanosuspensión es otro método modernamente utilizado para este fin.<sup>3</sup> Las nanosuspensiones farmacéuticas se forman a partir de partículas sólidas bifásicas del fármaco correspondiente dentro de un vehículo hidrófilo constituido y estabilizado por polímeros y surfactantes apropiados. Las técnicas de dispersión en sólido han atraído considerablemente la atención de las compañías farmacéuticas porque mejoran la velocidad de disolución en agua de fármacos muy lipofílicos, mejorándose así su biodisponibilidad, mediante la reducción del tamaño de partícula y la formación de estructuras amorfas. En la industria farmacéutica el término dispersión sólida se refiere así a un grupo de productos sólidos que consisten al menos en dos componentes, generalmente una sustancia portadora de carácter hidrófilo y un fármaco hidrófobo.<sup>4</sup> Dentro de esta tecnología, un grupo particular es el formado por los portadores lipídicos nanoestructurados (NLCs), que son sistemas de administración de fármacos formados por lípidos sólidos y líquidos

---

<sup>2</sup> Nikghalb, Ladan Akbarpour; Singh, Gurinder; Singh, Gaurav; Kahkeshan, Kimia Fazaeli *J. Appl. Pharma. Science*, **2012**, 2, 170-175.

<sup>3</sup> Das, Sourav *Internat. J. Pharma. Sciences Rev. Research*, **2013**, 20, 228-231.

<sup>4</sup> Patel, Priyanka; Shah, Hardik; Patel, Chirag *Internat. J. Pharma. Res. Bio-Science* **2013**, 2, 332-357.

como núcleo central de la partícula.<sup>5</sup> Entre otras propiedades de estos sistemas cabe destacar el aumento de la estabilidad en el almacenamiento del API, la mejora de la permeabilidad y la biodisponibilidad, la reducción de efectos secundarios adversos, el alargamiento de la vida media en el organismo y la posibilidad de dirigir la liberación del fármaco en el tejido específico que es requerido.<sup>6,7</sup>

Un área muy activa de investigación es la encapsulación y/o intercalación de APIs en materiales porosos de diversas estructuras. Entre ellos destacan los derivados de sílice.<sup>8</sup> Las nanopartículas basadas en sílice se utilizan con profusión en nanotecnología debido a que son fáciles y baratas de preparar. Además de su alta porosidad, los grupos funcionales de su superficie permiten su funcionalización de manera relativamente fácil, lo que hace que las nanopartículas de sílice sean herramientas comunes en la detección y separación de biomoléculas, así como el soporte sólido de sistemas de transporte molecular de fármacos.<sup>9</sup> Diversos sistemas micro y mesoporosos se están investigando en técnicas de implantología que lleven asociada la liberación controlada de antibióticos, entre otros APIs.<sup>10</sup>

La encapsulación de enzimas y otras proteínas en materiales inorgánicos ha centrado la atención de numerosos investigadores en tiempos recientes. Las investigaciones han demostrado que las biomoléculas inmovilizadas en matrices inorgánicas retienen sus características funcionales en gran medida. En esta área de investigación hay revisiones excelentes.<sup>11</sup> Entre las matrices inorgánicas utilizadas destacan los hidróxidos metálicos dobles o hidrotalcitas.<sup>12</sup> El carácter

---

<sup>5</sup> Fang, Chia-Lang; Al-Suwayeh, Saleh A.; Fang, Jia-You *Recent Pat. Nanotech.*, **2013**, 7, 41-55.

<sup>6</sup> Iqbal, Md. Asif; Md., Shadab; Sahni, Jasjeet Kaur; Baboota, Sanjula; Dang, Shweta; Ali, Javed J. *Drug Targeting*, **2012**, 20, 813-830.

<sup>7</sup> Hirlekar, Rajashree; Garse, Harshal; Kadam, Vilasrao *Current Drug Therapy*, **2011**, 6, 240-250.

<sup>8</sup> Santos, Helder A.; Hirvonen, Jouni *Nanomedicine* **2012**, 9, 1281-1284.

<sup>9</sup> Bitar, Ahmad; Ahmad, Nasir M.; Fessi, Hatem; Elaissari, Abdelhamid *Drug Discovery Today* **2012**, 17, 1147-1154. Jarvis, Karyn L.; Barnes, Timothy J.; Prestidge, Clive A. *Adv. Colloid Interf. Science* **2012**, 175, 25-38.

<sup>10</sup> Simovic, Spomenka; Losic, Dusan *Nanoporous Materials: Types, Properties and Uses* **2010**, 73-161.

<sup>11</sup> Hartmann, Martin *Chem. Mater.* **2005**, 17, 4577-4593

<sup>12</sup> Riaz, Ufana; Ashraf, S. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 522-529. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 1771-1779. <sup>12</sup> Costantino, Umberto; Nocchetti, Morena; Tammaro, Loredana; Vittoria, Vittoria *Recent Pat.*

básico de estas matrices las hace especialmente adecuadas para la encapsulación de compuestos ácidos.<sup>13</sup>

En nuestro laboratorio tenemos amplia experiencia en la utilización de matrices inorgánicas basadas en fosfato de zirconio<sup>14</sup>. La variante alotrópica denominada gamma es una matriz ácida capaz de admitir compuestos básicos en su región interlaminar por intercalación, de una manera muy semejante a como lo hacen las sustancias arcillosas.

El fosfato de zirconio muestra un polimorfismo muy característico y se pueden preparar a voluntad diversos tipos de fases sólidas con propiedades diferentes. En la literatura se pueden encontrar aplicaciones recientes de la fase denominada alfa, en la que la modificación de la superficie de las partículas puede dar lugar a aplicaciones interesantes.<sup>15</sup> Sin embargo, nosotros estamos interesados en la fase denominada gamma, cuya versatilidad ha sido ampliamente demostrada por nosotros. Una de las áreas que aún nos quedaba por explorar era precisamente la encapsulación de fármacos. La colaboración que tenemos establecida con la empresa ERCROS nos permite la fácil disponibilidad de antibióticos de la familia de las eritromicinas, cuyas propiedades básicas les hace ser muy buenos candidatos para este estudio.

**Por tanto, el objetivo primordial de esta Tesis Doctoral es el estudio de la intercalación y posterior liberación de antibióticos de la familia de las eritromicinas en fases inorgánicas basadas en fosfato de zirconio.**

---

*Nanotech.* **2012**, 6, 218-230. Costantino, Umberto; Ambroggi, Valeria; Nocchetti, Morena; Perioli, Luana *Microporous and Mesoporous Materials* **2008**, 107, 149-160.

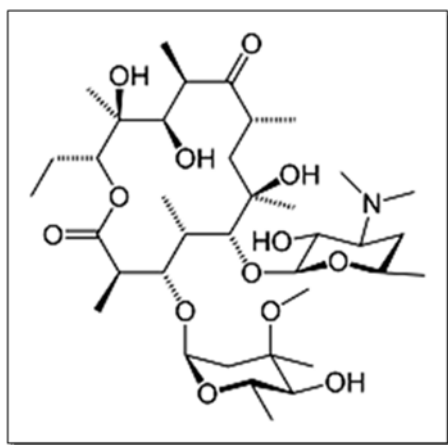
<sup>13</sup> Costantino, Umberto; Nocchetti, Morena; Tammaro, Loredana; Vittoria, Vittoria *Recent Pat. Nanotech.* **2012**, 6, 218-230.

<sup>14</sup> Brunet, Ernesto *Metal Phosphonate Chemistry* **2012**, 279-316 (Edited by Clearfield, Abraham; Demadis, Konstantinos D.).

<sup>15</sup> Mosby, Brian M.; Diaz, Agustin; Clearfield, Abraham *Dalton Trans.* **2014**, 43, 10328-10339.

### 1.2.-Eritromicina y sus derivados

La Eritromicina (Figura 1.2- 1) fue el primer macrólido descubierto en 1952 por Manuel Alexander McGuire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa del *Streptomyces erytherus*, obtenido originalmente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas.<sup>16</sup>



**Figura 1.2- 1.** Estructura de la Eritromicina A [3R-(3R\*, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)]-4-[(2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-14-etil-7, 12, 13-trihidroxi-3, 5, 7,9,11,13-hexametil-6-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xylo-hexopiranosil]oxi]oxiaciclotetradecano-2, 10-diona

La Eritromicina A es uno de los antibióticos más empleados en el mundo siendo el tratamiento de elección para una amplia variedad de infecciones<sup>17</sup>.

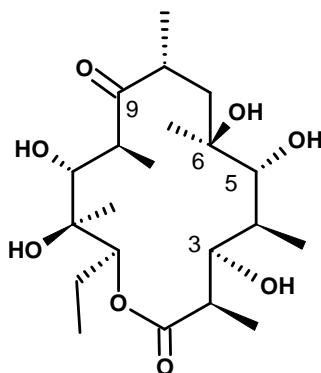
La molécula de Eritromicina está formada por una lactona macrocíclica de 14 miembros altamente funcionalizada (eritronólido, Figura 1.2-1), ésta está

---

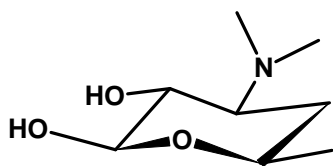
<sup>16</sup> McGuire, J. M.; Anderson, R. C.; Boaz, H. E.; Bunch, R. L.; Flynn, E. H.; Powel, H. M.; Smith, J. W. *Antibiot.Chemother.* **1952**, 2, 281.

<sup>17</sup> Sakakibaro, H.; Omura, S. In *Macrolide Antibiotics, Chemistry, Biology and Practise*; Omura, S., Ed.; Academic: **1984**.

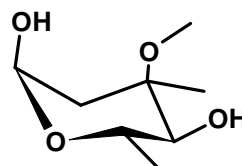
glicosilada con el aminoazúcar D-Desosamina en el hidroxilo de la posición 5 (Figura 1.2-2) y con el azúcar neutro L-Cladinosa en el hidroxilo de la posición 3 (Figura 1.2-3).



**Figura 1.2-1.** Estructura del Eritronólido A.



**Figura 1.2-2.** Estructura de la D-Desosamina



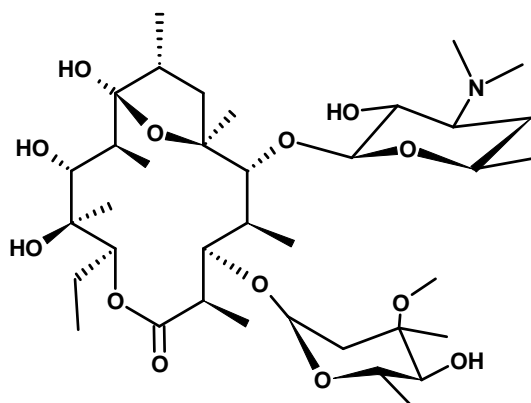
**Figura 1.2-3.** Estructura de la L-Cladinosa

Este antibiótico presenta una serie de inconvenientes como una vida media de eliminación muy corta, produce irritación gastrointestinal, posee un espectro de actividad limitado<sup>18</sup> y tiene un perfil farmacocinético pobre que incluye inestabilidad frente a los ácidos gástricos.

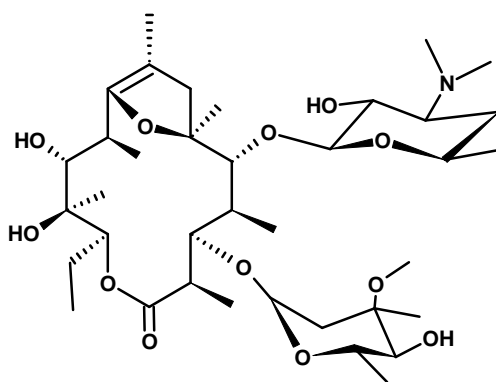
La principal razón de la inestabilidad de la Eritromicina A en condiciones ácidas es el ataque reversible del grupo hidroxilo de la posición 6 a la cetona de la posición 9, dando como resultado un hemiacetal (Figura 1.2-4) que en dicho medio

<sup>18</sup> (a) Charles, L; Segretti, J. *Drugs* **1997**, 53 (3), 349. (b) Clark, R. F.; MaZ.; Wang, S.; Griesgraber, G.; Tufano, M; Yong, H.; Li, L.; Zhang, X; Nilius, A. M.; Chu, D. T. W.; Or, Y. S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10 (8), 815.

se deshidrata irreversiblemente transformándose en el derivado 8,9-anhidro-6,9-hemiacetal (Figura 1.2-5), el cual reacciona con el hidroxilo de la posición 12 para dar Eritromicina 6,9:9,12-espiroacetal (Figura 1.2-6), también conocida como anhidroeritromicina A, que carece completamente de propiedades antibacterianas pero que posee indeseables propiedades procinéticas.

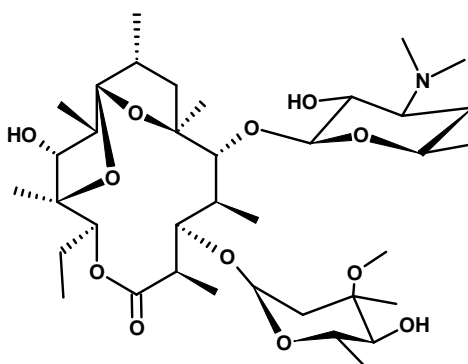


**Figura 1.2-4.** Hemiacetal producido por el ataque del hidroxilo de la posición 6 al grupo ceto de la posición 9



**Figura 1.2-5.** derivado 8,9-anhidro-6,9-hemiacetal producido por la deshidratación del hidroxilo en la posición 9





**Figura 1.2-6.** Anhidroeritromicina A

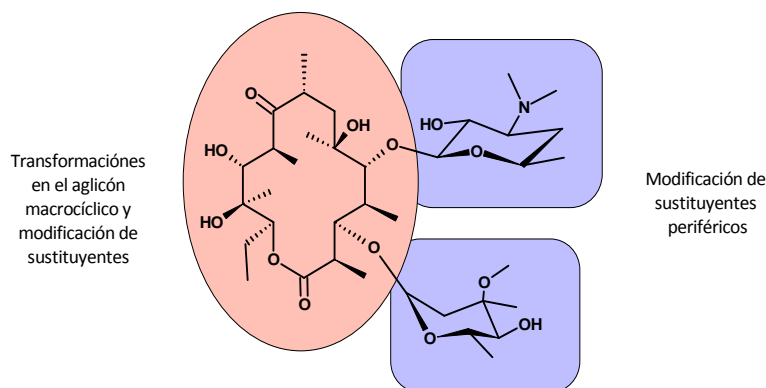
Hoy en día se considera que la modificación estructural del anillo de Eritromicina A es una de las aproximaciones más efectivas para producir antibióticos macrocíclicos con novedosas características. Por ello, y para solventar los defectos mencionados anteriormente y aumentar sus propiedades biológicas y farmacocinéticas, se han sintetizado numerosos derivados semisintéticos de la misma.<sup>19</sup>

Las modificaciones estructurales realizadas en la Eritromicina A se pueden dividir principalmente en dos categorías (Figura 1.2-7):

1. Modificación de los sustituyentes periféricos del núcleo macrocíclico

Transformaciones en el aglicón macrocíclico, que podrían suponer importantes mejoras en sus propiedades biológicas

<sup>19</sup> (a) Chu, D. T. W. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 497-520. (b) Bryskier, A. *Expert Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 1171-1194. (c) Bryskier, A. *Expert Opin. Invest. Drugs* **1997**, 6, 1697-1709. (d) Chu, D. T. W. *Expert Opin. Invest. Drugs* **1995**, 4, 65-94. (e) Wu, Y. J. *Curr. Pharm. Design.* **2000**, 6, 181-223. (f) Wu, Y. J.; Su, W. G. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1727-1758.



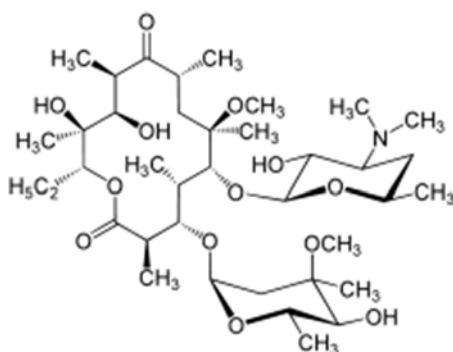
**Figura 1.2-7.** Posibles modificaciones en la estructura de la Eritromicina A

### 1.2.1.-Claritromicina: modificación del hidroxilo en C-6

La Claritromicina fue inventada por científicos japoneses en los años 1970.<sup>20</sup> El producto emergió como resultado de esfuerzos en desarrollar una versión de la Eritromicina que no presentara la clásica inestabilidad en medios ácidos como el jugo gástrico y reducir los efectos gastrointestinales de náusea, vómitos y malestar estomacal. A diferencia de la Eritromicina, la Claritromicina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal.

La modificación del grupo hidroxilo de la posición 6 tiene como objetivo prevenir la participación de éste en la ciclación intramolecular con la cetona. Por ello se han preparado una serie de *O*-alquil derivados muy importantes que muestran mayor estabilidad que la Eritromicina y cuyo representante más importante es la Claritromicina (6-*O*-metileritromicina, Figura 1.2-8).

<sup>20</sup> Watanabe, Yoshiaki; Morimoto, Shigeo; Omura, Sadafumi, Eur. Pat. Appl. (1981), EP 41355 A1 19811209.



**Figura 1.2-8.** Claritromicina

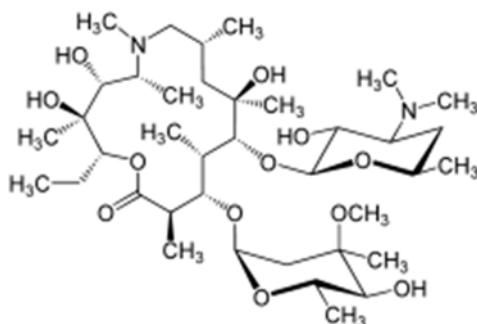
### 1.2.2.-Azitromicina: modificación del aglicón macrocíclico

La Azitromicina (Figura 1.2-9), difiere estructuralmente de la Eritromicina por la sustitución de un grupo metilo por un átomo de nitrógeno en el carbono 9 del anillo de lactona, mientras que la Claritromicina se diferencia por la metilación de un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo de lactona. Estas modificaciones estructurales les permiten a los macrólidos nuevos una mayor potencia contra bacterias Gram negativas, resistir a la degradación del ácido en el jugo gástrico y penetrar mejor en los tejidos.

Desde un punto de vista sintético, esta aproximación es la más desafiante, y en todas ellas se ha tratado de sintetizar homólogos superiores o inferiores que tuvieran o no heteroátomos en su estructura, obteniendo casi siempre compuestos con poca o nula capacidad antibacteriana. De todas las aproximaciones descritas, solamente un número muy limitado de ellas han resultado exitosas.<sup>21</sup>

<sup>21</sup> (a) Análogos de 11 miembros: Kirst, H. A.; Wind, J. A.; Paschal, J. W. J. Org. Chem. **1987**, 52, 4359-4362. (b) Análogos de 12 miembros: Kibwage, I. O.; Busson, R.; Janssen, G.; Hoogmartens, J.; Vanderhaeghe, H. J. Org. Chem. **1987**, 52, 990-996. (c) Análogos de 13 miembros: Burnell-Curty, C.; Faghih, R.; Pagano, T.; Henry, R. F.; Lartey, P. A. J. Org. Chem. **1996**, 61, 5153. (d) Análogos de 15 miembros: Ohara, T.; Kume, M.; Narukawa, Y.; Motokawa, K.; Uotani, K.; Nakai, H. J. Org. Chem. **2002**, 67, 9146-9152. (e) Azálidos de 14 miembros: Jones, A. B. J. Org. Chem. **1992**, 57, 4361.

Una de estas aproximaciones dio origen a la familia de los azálidos, en la que se produce una transposición de Beckman, el intermedio formado es reducido y posteriormente N-metilado para formar la Azitromicina<sup>22</sup> máximo representante de la familia de los azálidos.



**Figura 1.2-9.** Azitromicina

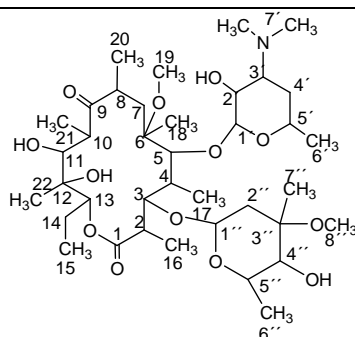
La Azitromicina fue descubierta en 1980 por investigadores de la compañía farmacéutica croata Pliva. Tiende a ser más estable que la Eritromicina al pH gástrico. Esta droga penetra rápida y extensamente en los tejidos, alcanzando niveles 10 veces mayores que los del plasma sanguíneo. Penetra bien en los macrófagos, por lo que puede ser efectivamente transportada a los sitios de infección.

### 1.2.3.-Características estructurales de Claritromicina y Azitromicina

Las moléculas de Claritromicina y Azitromicina se han estudiado exhaustivamente tanto en disolución como en estado sólido. Por ejemplo, las Tablas 1.2- 1 y 2 contienen la asignación de los parámetros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN en disolución de la Claritromicina y Azitromicina, respectivamente. La Tabla 1.2-3 por su parte resume la comparación de los espectros de <sup>13</sup>C-RMN en disolución con los de sólidos, mostrando las asignaciones tentativas más importantes.

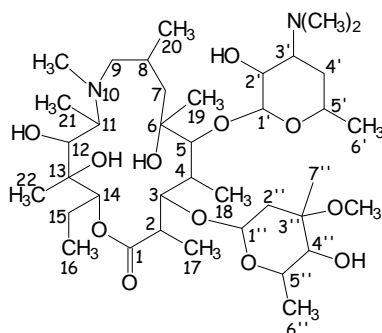
---

<sup>22</sup> Djokic, S.; Kobrehel, G.; Lopotar, N.; Kamenar, B.; Nagl, A.; Mrvos, D. J. Chem. Res. (S) **1988**, 152.



Carbono	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	Carbono	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$
<b>1</b>	-	175.8	<b>20</b>	1.11	17.9
<b>2</b>	2.86	45.0	<b>21</b>	1.10	12.2
<b>3</b>	3.75	78.4	<b>22</b>	1.10	15.9
<b>4</b>	1.89	39.2	<b>1'</b>	4.42	102.8
<b>5</b>	3.65	80.7	<b>2'</b>	3.17	70.9
<b>6</b>	-	78.4	<b>3'</b>	2.40	65.7
<b>7</b>	1.69/1.83	39.3	<b>4'</b>	1.19/1.64	28.6
<b>8</b>	2.57	45.2	<b>5'</b>	3.47	68.7
<b>9</b>	-	221.0	<b>6'</b>	1.23	21.4
<b>10</b>	2.98	37.2	<b>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	2.27	40.2
<b>11</b>	3.75	69.0	<b>1''</b>	4.91	96.1
<b>12</b>	-	74.2	<b>2''</b>	1.57/2.35	34.9
<b>13</b>	5.02	76.5	<b>3''</b>	-	72.6
<b>14</b>	1.46/1.89	21.4	<b>4''</b>	3.01	77.9
<b>15</b>	0.83	10.5	<b>5''</b>	3.99	65.5
<b>16</b>	1.18	15.9	<b>6''</b>	1.29	18.6
<b>17</b>	1.08	9.0	<b>7''</b>	1.21	21.4
<b>18</b>	1.39	19.7	<b>8''</b>	3.31	49.4
<b>19</b>	3.02	50.6			

**Tabla 1.2- 1.** Parámetros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN en disolución de la Claritromicina



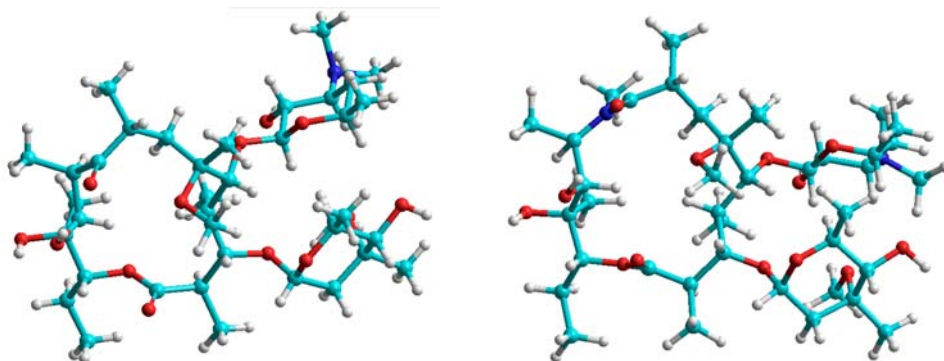
Carbono	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	Carbono	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$
<b>1</b>	-	178.8	<b>20</b>	0.89	21.6
<b>2</b>	2.72	45.3	<b>21</b>	1.07	7.3
<b>3</b>	4.26	78.1	<b>22</b>	1.07	16.2
<b>4</b>	1.97	42.3	<b>NCH<sub>3</sub></b>	2.30	36.2
<b>5</b>	3.62	83.4	<b>1'</b>	4.42	102.9
<b>6</b>	-	73.5	<b>2'</b>	3.23	70.8
<b>7</b>	1.76	40.4	<b>3'</b>	2.46	65.6
<b>8</b>	2.03	26.7	<b>4'</b>	1.25/1.68	29.0
<b>9</b>	2.03/2.53	70.1	<b>5'</b>	3.50	68.7
<b>11</b>	2.68	62.5	<b>6'</b>	1.21	22.0
<b>12</b>	3.66	73.0	<b>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	2.29	40.4
<b>13</b>	-	74.2	<b>1''</b>	5.16	94.5
<b>14</b>	4.68	77.7	<b>2''</b>	1.57/2.34	34.7
<b>15</b>	1.44/1.88	21.3	<b>3''</b>	-	74.2
<b>16</b>	0.87	11.2	<b>4''</b>	3.02	78.1
<b>17</b>	1.17	14.6	<b>5''</b>	4.07	65.6
<b>18</b>	1.02	9.0	<b>6''</b>	1.31	18.2
<b>19</b>	1.31	27.5	<b>7''</b>	1.23	21.3
			<b>OCH<sub>3</sub></b>	3.32	49.4

**Tabla 1.2- 2.** Parámetros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN en disolución de la Azitromicina

CLARITROMICINA						AZITROMICINA					
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{sol}}$	C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{sol}}$	C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{sol}}$	C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{sol}}$
1	175.8	176.5	20	17.9	18.4	1	178.8	178.1	20	21.6	23.2
2	45.0	45.6	21	12.2	14.6	2	45.3	44.3	21	7.3	7.1
3	78.3	78.4	22	15.9	17.6	3	78.1	79.2	22	16.2	17.4
4	39.2	40.2	1'	102.8	104.5	4	42.3	41.7	NCH <sub>3</sub>	36.2	35.2
5	80.7	80.8	2'	70.9	70.6	5	83.4	84.5	1'	102.9	104.0
6	78.4	79.9	3'	65.7	66.1	6	73.5	75.5	2'	70.8	71.1
7	39.3	41.8	4'	28.6	27.5	7	40.4	39.1	3'	65.6	66.1
8	45.2	46.8	5'	68.7	69.7	8	26.7	26.3	4'	29.0	26.9
9	221.0	221.2	6'	21.4	22.2	9	70.1	70.7	5'	68.7	67.9
10	37.2	38.1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40.2	42.7	11	62.5	63.1	6'	22.0	23.6
11	69.0	69.7	1''	96.1	99.0	12	73.0	73.4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40.4	41.2
12	74.2	73.9	2''	34.9	35.8	13	74.2	75.5	1''	94.5	98.3
13	76.5	75.6	3''	72.6	71.4	14	77.7	78.3	2''	34.7	34.6
14	21.4	21.3	4''	77.9	77.4	15	21.3	21.4	3''	74.2	74.6
15	10.5	10.8	5''	65.5	66.1	16	11.2	13.1	4''	78.1	82.5
16	15.9	17.2	6''	18.6	19.2	17	14.6	15.8	5''	65.6	66.1
17	9.0	10.8	7''	21.4	22.5	18	9.0	11.2	6''	18.2	19.4
18	19.7	20.3	8''	49.4	49.6	19	27.5	26.9	7''	21.3	21.7
19	50.6	50.5							OCH <sub>3</sub>	49.4	52.1

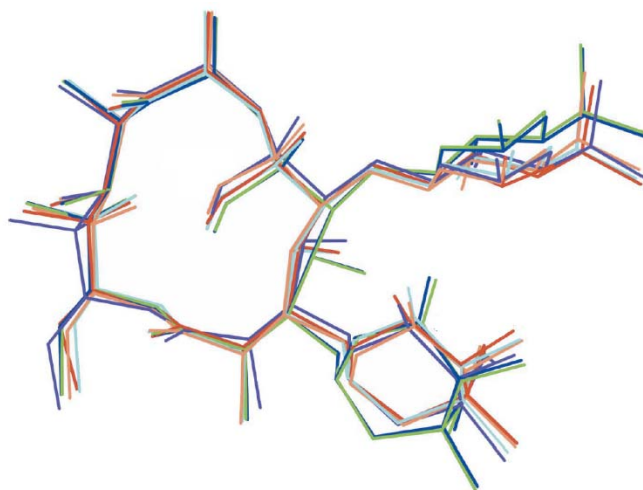
**Tabla 1.2-3.** Asignación tentativa (en ppm) de los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos en comparación con los resultados en disolución.

Aunque los anillos de macrólida podría pensarse que son relativamente flexibles por su relativo gran tamaño, estos antibióticos tienen una rigidez considerable. En este sentido, los estudios previos sobre la estructura y conformación tridimensional de la Claritromicina y la Azitromicina concluyen que la conformación predominante en disolución acuosa es la llamada “folded-out” (Figura 1.2-10).



**Figura 1.2-10.** Representación folded-out de una molécula de Claritromicina (izquierda) y otra de Azitromicina (derecha).

Pero la conclusión más importante que se obtiene es que la conformación en disolución se asemeja, para ambos antibióticos, a las estructuras cristalinas recogidas en la base de datos cristalográfica de Cambridge.<sup>23</sup> La Figura 1.2-11 contiene una superposición de las diversas estructuras propuestas para la Claritromicina, tanto en sus diversas formas cristalinas, como en disolución. Puede verse que las variaciones son mínimas, incluso en la parte de los pseudo-azúcares cuya unión a la macrólida posee en principio más grados de libertad. El resultado en la Azitromicina es muy semejante.



<sup>23</sup> J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **2000**, 1645–1652.



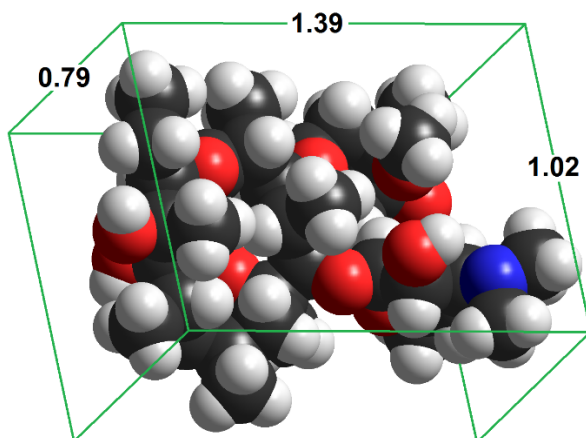
**Figura 1.2-11.** Superposición de las estructuras propuestas para la Claritromicina en sus diversas formas cristalinas y en disolución.

Como ya se ha adelantado en el apartado anterior, el objetivo de este trabajo es la intercalación en fases inorgánicas de los antibióticos aludidos. La determinación de la estructura exacta adoptada por los antibióticos al intercalarse entre las capas inorgánicas va a ser prácticamente imposible porque en nuestra experiencia la cristalinidad de los materiales es muy limitada y no permite realizar estudios de difracción de rayos X de monocristal. Pero se pueden obtener evidencias indirectas mediante diversas técnicas térmicas, espectroscópicas, de difracción de rayos X policristal y de modelización molecular, que serán detalladas en el apartado de la Caracterización de Materiales. Para lograrlo, hemos considerado que las moléculas de Claritromicina y Azitromicina se intercalan adoptando las estructuras descritas en la bibliografía.<sup>24,25</sup> Las Figuras 1.2-12 y 1.2-13 muestran los modelos utilizados y las medidas principales del paralelepípedo más pequeño que contiene estas moléculas.

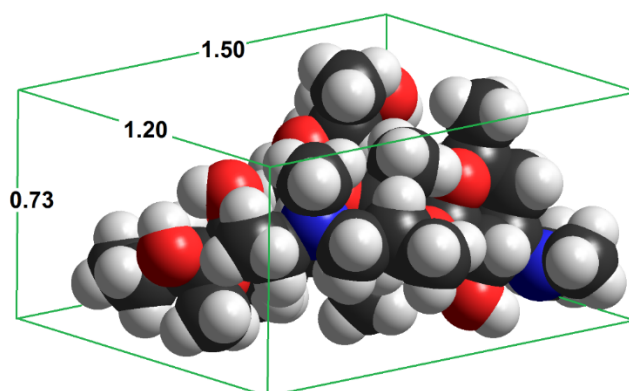
---

<sup>24</sup> Shuji Noguchi, Keiko Miura, Sadahiro Fujiki, Yasunori Iwao and Shigeru Itai, *Acta Cryst.* **2012**, C68, o41–o44.

<sup>25</sup> José Manuel Montejo-Bernardo, Santiago García-Granda, I, Miguel Santos Bayod-Jasanadall, Luján Llavona-DíazII, Isidro Llorente Z. *Kristallogr.* **2005**, 220, 66–73.



**Figura 1.2-12.** Estructura cristalina de la Claritromicina (ver texto) y medidas (nm) del paralelepípedo más pequeño que es capaz de contenerla.



**Figura 1.2-13.** Estructura cristalina de la Azitromicina (ver texto) y medidas (nm) del paralelepípedo más pequeño que es capaz de contenerla.

Las matrices inorgánicas de fosfato de zirconio son ácidas por lo que la interacción que debe fomentar la intercalación es la interacción iónica fosfato/amonio después de que la protonación de las aminas (átomos de nitrógeno en azul en las Figuras 1.2-12 y 1.2-13) se haya producido. El grupo dimetilamino de la desosamina es común a los dos antibióticos (en la parte derecha de los modelos de las Figuras 1.2-12 y 1.2-13) y éste puede ser un punto de interacción con las láminas inorgánicas. Pero en la Azitromicina existe además un grupo metilamino en el anillo de macrólida (en el centro del modelo de la Figura 1.2-13), que también

puede interaccionar con los grupos ácidos de las capas inorgánicas. Es de esperar que esta diferencia estructural entre ambos antibióticos dé lugar a comportamientos de intercalación diferentes, como de hecho así ocurre (ver el apartado de Resultados y Discusión).

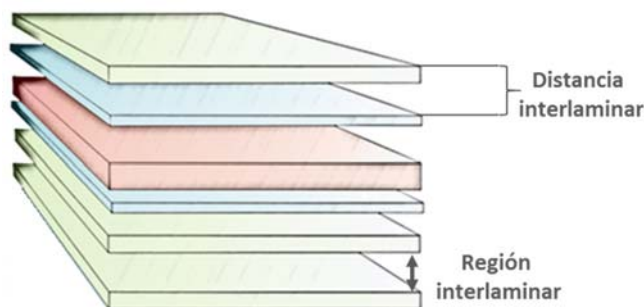
### 1.3.-Sólidos laminares

Se denominan sólidos laminares a aquellos materiales donde los enlaces entre átomos situados en el mismo plano de la molécula son mucho más fuertes que las interacciones entre átomos situados en planos adyacentes.<sup>26</sup> En la mayor parte de los materiales laminares conocidos, los enlaces entre átomos de la misma lámina son de tipo covalente y entre capas distintas, interacciones de tipo Van der Waals. En este tipo de productos, una lámina se puede considerar como una macromolécula plana, mientras que el sólido sería un cristal molecular constituido por el empaquetamiento de dichas moléculas planas. Esta estructura genera que los sólidos laminares presenten un alto grado de anisotropía en sus propiedades físicas.

La distancia entre los baricentros de las láminas adyacentes se denomina distancia interlaminar. Cuando a este número se le resta el grosor de la lámina, se obtiene el valor del hueco disponible entre capas consecutivas, denominado habitualmente región interlaminar, tal como se refleja en la Figura 1.3- 1.

---

<sup>26</sup> Alberti, G.; Costantino, U., “**Layered solids and their intercalation chemistry**”. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 7, Cap. 1, Alberti, G., Bein, T., editores, Pergamon Press, New York, 1996.



**Figura 1.3- 1.** Representación esquemática de un sólido laminar.

### 1.3.1.-Estructura de los fosfatos de zirconio

#### 1.3.1.1-Fase alfa: ( $\alpha$ -Hidrogenofosfato de zirconio monohidratado. $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O ( $\alpha$ -ZrP))

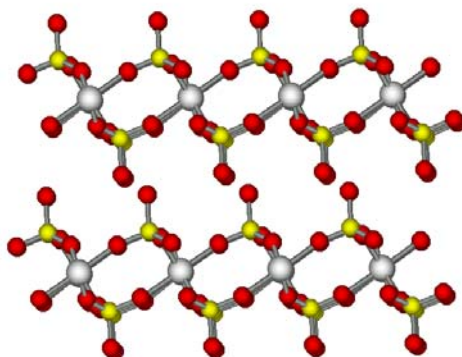
Los geles de fosfatos de zirconio, generados a partir de sales de Zr (IV) y fosfatos, son bien conocidos desde los años 50, cuando se estudiaron como posibles intercambiadores de iones para purificar las aguas residuales de reactores nucleares.<sup>27</sup> Sin embargo, no fue hasta 1964 cuando Clearfield, al refluir estos geles en presencia de ácido fosfórico 10-12 M, aisló por primera vez fosfato de zirconio cristalino.<sup>28</sup> La determinación exacta de la estructura de este producto no se realizó hasta 1969, por difracción de rayos X de monocristal.<sup>29</sup>

---

<sup>27</sup> Kraus, K.A.; Phillips, H.O., "Adsorption of inorganic materials. I. Cation-exchange properties of zirconium phosphate". *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 694.

<sup>28</sup> Clearfield, A.; Stynes, J.A., "The preparation of crystalline zirconium phosphate and some observations on its ion exchange behaviour". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1964**, 26, 117-129.

<sup>29</sup> a) Clearfield, A.; Smith, D., "The crystallography and structure of  $\alpha$ -zirconium bis(monohydrogen orthophosphate) monohydrate". *Inorg. Chem.*, **1969**, 8, 431-436. b) Clearfield, A.; Troup, J.M., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates. 20. Refinement of the crystal structure of  $\alpha$ -zirconium phosphate". *Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 3311-3314.



**Figura 1.3-2.** Estructura de  $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Se han omitido las moléculas de agua partícipes en la estructura. Las esferas rojas representan átomos de oxígeno, las amarillas átomos de fósforo y las blancas, átomos de zirconio.

Las láminas, representadas en la Figura 1.3-2, están formadas por los átomos de zirconio situados ligeramente por encima y por debajo del plano principal, que enlazan a los grupos fosfatos en ambos sentidos. Tres átomos de oxígeno de cada fosfato enlazan a tres átomos de zirconio diferentes. Cada átomo de zirconio está coordinado octaédricamente a seis átomos de oxígeno de seis fosfatos distintos. El cuarto átomo de oxígeno de cada fosfato está unido a un átomo de hidrógeno y se dispone hacia el espacio interlaminar.

Las láminas se organizan de modo que cada átomo de fósforo se alinea con un átomo de zirconio de la capa adyacente. Entre las capas se acomoda una molécula de agua (no mostrada en la Figura 1.3-2), que se une por enlace de hidrógeno a los grupos ácidos de una sola de las láminas, de modo que no existen enlaces de hidrógeno entre capas consecutivas, sólo fuerzas de Van der Waals mantienen las láminas apiladas. Existen otros metales (Ti, Hf, Si, Ge, Sn, Pb) que forman estructuras similares, con propiedades químicas muy parecidas.

La distancia interlaminar de la fase  $\alpha$ -ZrP es 7.56 Å. Existen varios fosfatos de zirconio con idéntica estructura  $\alpha$ , pero orden de apilamiento y contenidos en agua diferentes, lo que provoca diferentes distancias interlaminares. Estos distintos

$\alpha$ -ZrP se obtienen por variaciones en el proceso de preparación (cambios en la concentración de ácido fosfórico y en el tiempo de reacción)<sup>30</sup>, por tratamiento térmico o tras procesos de intercalación-desintercalación. Se puede llegar a preparar  $\alpha$ -ZrP con distancias que oscilan entre 11.2 y 7.5 Å y entre una y cinco moléculas de contenido de agua. Siempre que se alude a reacciones con esta fase es necesario, por tanto, especificar el tipo de muestra empleada, el modo de preparación, el grado de cristalinidad, etc. Este aspecto, que puede inducir a una cierta confusión en el uso de este producto, supone, sin embargo, la posibilidad de acceder a materiales con comportamientos diferentes frente al intercambio iónico, la intercalación, catálisis, conductividad, etc., lo que permite elegir el más adecuado para cada fin.

Además de los innumerables productos de intercalación y derivados orgánicos obtenidos a partir del fosfato de zirconio con estructura  $\alpha$ , que se detallarán más adelante, la fase  $\alpha$ -ZrP por sí sola ha sido objeto de numerosos estudios. La determinación tan temprana de su estructura (a diferencia de  $\gamma$ -ZrP) permitió interpretar de modo racional los resultados de las distintas caracterizaciones a las que fue sometida.<sup>31</sup>

### *1.3.1.2-Fase gamma ( $\gamma$ - Fosfato dihidrogenofosfato de zirconio dihidratado. $Zr(PO_4)(H_2PO_4)_2 \cdot 2H_2O$ ( $\gamma$ -ZrP).)*

---

<sup>30</sup> Clearfield, A.; Berman, J.R., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates. XXXIV. Determination of the surface areas of  $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O by surface exchange". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, *43*, 2141-2142.

<sup>31</sup> a) Horsley, S.E., Nowell, D.V.; Stewart, D.T., "The infrared and raman spectra of  $\alpha$ -zirconium phosphate". *Spectrochim. Acta*, **1974**, 535-541. b) Benes, L.; Votinsky, J., "Dependence between calculated flexibility of lamellas of layered materials and their ability to undergo intercalation reactions". *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1991**, *56*, 2859-2868. c) Slade, R.C.T.; Knowles, J.A.; Jones, D.J.; Rozière, J., "The isomorphous acid salts  $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O,  $\alpha$ -Ti(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O and  $\alpha$ -Zr(HAsO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Comparative thermochemistry and vibrational spectroscopy". *Solid State Ionics*, **1997**, *96*, 9-19. d) Mallouk, T.E.; Kaschak, D.M.; Johnson, S.A.; Hooks, D.E.; Kim, H.N.; Ward, M.D., "Chemistry on the edge: a microscopic analysis of the intercalation, exfoliation, edge functionalization, and monolayer surface tilting reactions of  $\alpha$ -zirconium phosphates". *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10887-10894.

La preparación del fosfato de zirconio con estructura tipo  $\gamma$  apareció publicada 4 años más tarde que  $\alpha$ -ZrP.<sup>32</sup> Esta primera síntesis utiliza  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  1 M como fuente de zirconio. Manteniendo dicha disolución a reflujo con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{HCl}$  3 M, se obtiene la sal sódica de  $\gamma$ -ZrP, que es preciso hidrolizar para obtener la forma ácida. La historia de  $\gamma$ -ZrP está íntimamente unida a la del fosfato isomorfo de titanio. Dicho producto se preparó unos años más tarde, en 1975, por varios métodos: mediante reflujo del material amorfo en ácido fosfórico 15-16 M,<sup>33</sup> usando una menor concentración del ácido (10 M) y alta temperatura (300°C) en un autoclave,<sup>34</sup> o bien por descomposición del complejo que forman las sales de titanio con HF en presencia de ácido fosfórico.<sup>35</sup> En todos los casos se obtiene directamente la forma ácida de  $\gamma$ -TiP.

Sin embargo, el estudio de la química de estos dos productos, a pesar de poseer propiedades interesantes de intercalación e intercambio iónico, no progresó apenas, comparándola con el estudio exhaustivo al que fue sometido  $\alpha$ -ZrP. El desconocimiento de su estructura, debido a la baja cristalinidad de los primeros materiales preparados, impidió un mayor desarrollo.

El fosfato de zirconio con estructura  $\gamma$  se formuló inicialmente como  $\gamma\text{-Zr}(\text{HPO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La mayor distancia interlaminar detectada (12.2 Å frente a los 7.6 Å de  $\alpha$ -ZrP) se atribuyó a una diferencia en el apilamiento de las capas.<sup>32</sup> Posteriormente, medidas de la densidad del producto,<sup>35</sup> y estudios de su

---

<sup>32</sup> Clearfield, A.; Blessing, R.H.; Stynes, J.A., "New crystalline phases of zirconium phosphate possessing ion-exchange properties". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1968**, *30*, 2249-2258.

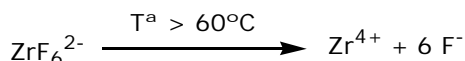
<sup>33</sup> Kobayashi, E., "Synthesis and ion-exchange properties of titanium dihydrogen bisphosphate hemihydrate". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 3114-3119.

<sup>34</sup> Alluli, S.; Ferragina, C.; La Ginestra, A.; Massucci, M.A.; Tomassini, N., "Preparation and ion-exchange properties of a new phase of the crystalline titanium phosphate,  $\text{Ti}(\text{HPO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1977**, *39*, 1043-1048.

<sup>35</sup> Alberti, G.; Costantino, U.; Giovagnotti, L., "Crystalline insoluble acid salts of tetravalent metals-XXVIII. Synthesis of crystalline  $\text{Ti}(\text{HPO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  by the HF procedure and some comments on its formation and structure". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, *41*, 643-647.

comportamiento frente a la intercalación de aminas,<sup>36</sup> indicaron que la estructura de la lámina  $\gamma$ -ZrP era más compacta que  $\alpha$ -ZrP. Estudios más recientes de  $^{31}\text{P}$ -MAS RMN mostraron que los grupos fosfatos de la estructura  $\gamma$  no eran equivalentes, proponiendo la existencia de dos grupos fosfatos distintos.<sup>37</sup> No fue hasta 1990 cuando se obtuvieron muestras microcristalinas de  $\gamma$ -TiP y se determinó su estructura por difracción de rayos X de policristal proponiendo como fórmula molecular  $\gamma\text{-Ti}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , aunque no fue posible determinar la posición de las dos moléculas de agua.<sup>38</sup>

Desde el primer momento se asimiló que la estructura asignada a  $\gamma$ -TiP iba a ser análoga a la mostrada por  $\gamma$ -ZrP. No obstante, la resolución inequívoca de la estructura de  $\gamma$ -ZrP precisó de la obtención de muestras del material lo suficientemente cristalinas, lo que se consiguió preparando  $\gamma$ -ZrP a partir de  $\text{ZrOCl}_2$ , HF e hidrogenofosfato sódico o amónico.<sup>39</sup> El HF en presencia de Zr forma el complejo hexafluorozirconato, estable a temperatura ambiente, pero que descompone lentamente con temperaturas superiores a 60°C.



**Esquema 1.3- 1.**

---

<sup>36</sup> Costantino, U., "Intercalation of alkanols and alkylamines in insoluble acid salts of tetravalent metals having a layered structure of  $\gamma$ -type". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, 43, 1895-1902.

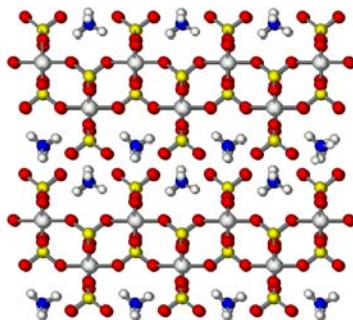
<sup>37</sup> Clayden, N., "Solid-state Nuclear Magnetic Resonance spectroscopic study of  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 1877-1881.

<sup>38</sup> Alberti, G.; Christensen, A.N.; Andersen, E.K.; Andersen, I.G.K.; Nielsen, M.; Lehmann, M.S., "X-ray powder diffraction study of layer compounds. The crystal structure of  $\alpha\text{-Ti}(\text{HPO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  and a proposed structure for  $\gamma\text{-Ti}(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{PO}_4)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ". *Acta Chem. Scan.*, **1990**, 44, 865-872.

<sup>39</sup> a) Alberti, G.; Bernasconi, M.G.; Casciola, M., "Preparation of  $\gamma$ -zirconium phosphate microcrystals with high degree of crystallinity and proton conductivity of their hydrogen and ammonium forms". *React. Polym.*, **1989**, 11, 245-252. b) Hasegawa, Y.; Tomita, I.; Takeo, C., "Synthesis of  $\gamma$ -zirconium phosphate by the fluoro-complex method and the intercalation behaviour of some  $\alpha$ -diimines". *J. Incl. Mol. Recognit. Chem.*, **1990**, 9, 315-325.



La lenta liberación de iones  $\text{Zr}^{4+}$  favorece la precipitación homogénea del material y la formación de estructuras microcristalinas.



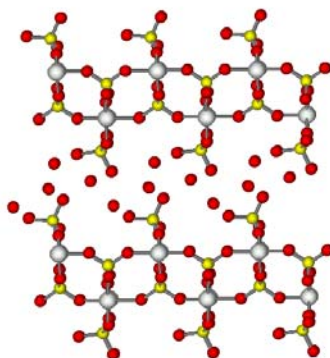
**Figura 1.3-3.** Representación de la estructura determinada por Clearfield para  $\text{ZrPO}_4(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$ . Las esferas rojas representan átomos de oxígeno; las amarillas átomos de fósforo; las grises, átomos de zirconio; las azules, átomos de nitrógeno y las blancas, átomos de hidrógeno.

A diferencia de lo que ocurre con  $\alpha\text{-ZrP}$ ,  $\alpha\text{-TiP}$  y  $\gamma\text{-TiP}$ , la fase  $\gamma\text{-ZrP}$  no se puede preparar directamente, sino que es preciso obtener en primer lugar la sal correspondiente, que se convertirá posteriormente en su forma ácida. Fue precisamente la sal amónica de  $\gamma\text{-ZrP}$  (Figura 1.3-3) el primer material de zirconio con disposición  $\gamma\text{-ZrP}$  resuelto por difracción de rayos X de policristal.<sup>40</sup>

En 1995, mediante difracción de rayos X en polvo y refinamiento de Rietveld, se estableció definitivamente la estructura de  $\gamma\text{-ZrP}$ , incluyendo la disposición de las moléculas de agua en el interior de la lámina.<sup>41</sup>

<sup>40</sup> Clearfield, A.; Poojary, D.M.; Zhang, B.; Dong, Y.; Peng, G., "X-ray powder structure of monoammonium-exchanged phase of  $\gamma$ -zirconium phosphate,  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$ ". *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 13616-13620.

<sup>41</sup> Clearfield, A.; Poojary, D.M.; Shpeizer, B., "X-ray powder structure and Rietveld refinement of  $\gamma$ -zirconium phosphate,  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 111-113.



**Figura 1.3- 4.** Estructura de  $\gamma\text{-Zr(PO}_4\text{)(H}_2\text{PO}_4\text{)}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Se han omitido los átomos de hidrógeno. Las esferas rojas representan átomos de oxígeno, las amarillas átomos de fósforo y las blancas, átomos de zirconio.

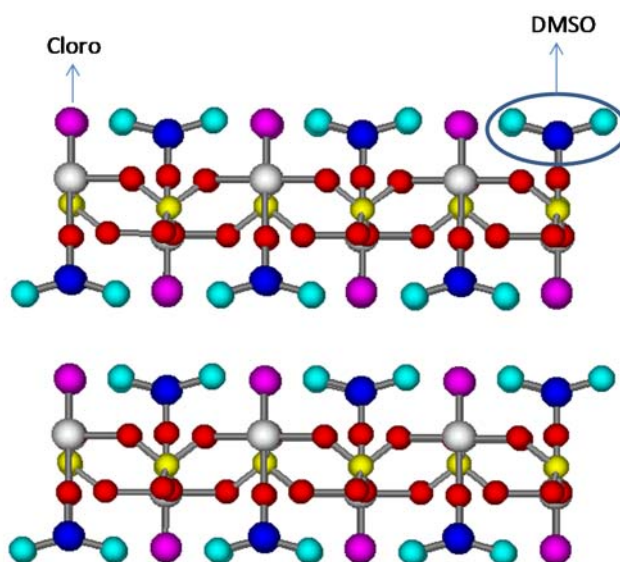
Se pudo comprobar entonces que cada átomo de zirconio se sitúa en el interior de la capa, octaédricamente coordinado a seis grupos fosfatos diferentes. Cuatro de estos fosfatos son de tipo  $\text{PO}_4^{3-}$ , y junto con el zirconio componen la estructura fundamental de la lámina. Los otros dos fosfatos son de tipo  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y se disponen hacia la zona interlaminar, uniéndose a dos átomos de zirconio distintos. Las dos moléculas de agua se distribuyen en el espacio entre láminas consecutivas. Una de ellas se sitúa en los huecos formados entre grupos  $\text{H}_2\text{PO}_4$  consecutivos, más cerca de uno de ellos, al que se une por enlace de hidrógeno. La otra molécula de agua se localiza casi en el centro del espacio interlaminar, coordinándose a ambas láminas por enlace de hidrógeno. Además, las dos moléculas de agua establecen enlaces de hidrógeno entre sí.

Las interacciones establecidas entre las moléculas de agua y los grupos P-OH en  $\gamma\text{-ZrP}$  es diferente de las observadas en  $\alpha\text{-ZrP}$ , donde, como se ha dicho anteriormente, todas las moléculas de agua se unen a la misma lámina y la estructura se mantiene cohesionada exclusivamente por interacciones de Van der Waals. En  $\gamma\text{-ZrP}$  una de las moléculas de agua situadas entre las láminas se coordina a dos capas diferentes, por lo que en el apilamiento intervienen interacciones de enlace de hidrógeno.

La reactividad que muestra  $\gamma$ -ZrP frente a medios básicos e intercambio iónico es muy semejante a la de  $\alpha$ -ZrP. La formación de fosfonatos orgánicos derivados de estas fases, sin embargo, sigue procedimientos muy diferentes en cada caso. Ambas reacciones se estudiarán con más detalle en un próximo epígrafe.

*1.3.1.3-Fase lambda: Cloro fosfato dimetilsulfóxido de zirconio.  $\lambda$ -Zr(PO<sub>4</sub>)Cl(DMSO) ( $\lambda$ -ZrP)*

La primera síntesis de este tipo de sólidos se realizó en 1994, de nuevo en el grupo de Clearfield.<sup>42</sup>



**Figura 1.3- 5.** Estructura de  $\lambda$ -Zr(PO<sub>4</sub>)Cl(DMSO). Los protones del DMSO se han omitido por claridad.

El producto se prepara fácilmente mediante un proceso muy parecido al de la fase  $\gamma$ -ZrP en presencia de DMSO. La estructura del material obtenido, se

<sup>42</sup> Clearfield, A.; Poojary, D.M.; Zhang, B., "Synthesis and crystal structure of a new layered zirconium phosphate compound, Zr(PO<sub>4</sub>)F(OSMe<sub>2</sub>)", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2453-2456.

determinó por difracción de rayos X de policristal y es muy parecida a la de la fase  $\gamma$ -ZrP (Figura 1.3- 5). Cada lámina está formada por dos planos de átomos zirconio octaédricamente coordinados. Las posiciones ecuatoriales se unen a cuatro fosfatos tetraédricos distintos. Las posiciones apicales de cada zirconio, perpendiculares a la lámina, están ocupadas por un ion fluoruro y un ligando DMSO.

El principal problema que presentaba esta fase es que la afinidad del ion fluoruro por el zirconio era tan grande que imposibilitaba las reacciones de intercambio. Por ello se siguió investigando y se consiguió obtener  $\lambda$ -ZrP mediante reacción de la fase  $\gamma$ -ZrP con HCl y DMSO.<sup>43</sup> La reacción de sustitución de los grupos dihidrogenofosfato por  $\text{Cl}^-$  y DMSO no se puede considerar una reacción meramente topotáctica, pues afecta a la estructura interna de la lámina. Además el grupo de Alberti ha sintetizado  $\lambda$ -ZrP-cloruro mediante un método directo y ha efectuado intercambios del ion cloruro por bromuros, hidroxilos, molibdatos, cromatos y sulfatos.<sup>44</sup>

Hay que señalar que la posibilidad de reemplazar el ligando DMSO por otro tipo de sustrato es también una alternativa muy interesante de estos productos que aún está por desarrollar. De momento, se puede considerar a la fase  $\lambda$ -ZrP como uno de los pocos sólidos inorgánicos intercambiadores de aniones. Además, su estabilidad en medio ácido le confiere características muy prometedoras como catalizador.

Como se ha señalado anteriormente, tanto la fase  $\alpha$ -ZrP como  $\gamma$ -ZrP y  $\lambda$ -ZrP son productos muy versátiles, pues ofrecen numerosos puntos de anclaje donde introducir los restos adecuados que confieran a los materiales determinadas

---

<sup>43</sup> Alberti, G.; Bartocci, M.; Santarelli, M.; Vivani, R., "Zirconium phosphate chloride dimethyl sulfoxide, a reactive precursor of a large family of layered compounds". *Inorg. Chem.*, **1998**, *36*, 3574-3575.

<sup>44</sup> Alberti, G.; Masci, S.; Vivani, R., "Layered zirconium phosphate chloride dimethyl sulfoxide as a two-dimensional exchanger of anionic ligands. Part I. Substitution of chloride with inorganic monodentate ligands". *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 1913-1919.

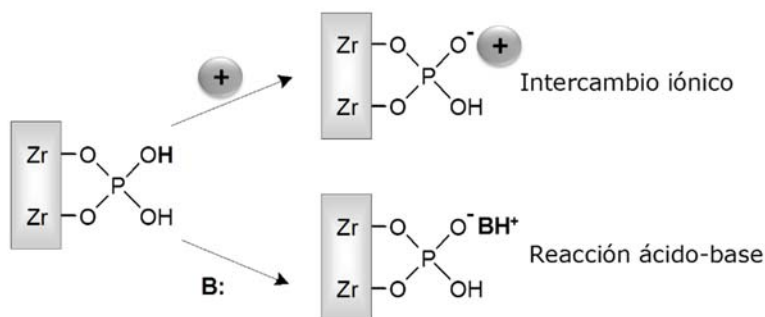
propiedades. Ambos productos han sido ampliamente utilizados en este sentido. Existen dos posibilidades básicas para introducir distintos tipos de moléculas en estos sólidos: mediante reacciones de intercalación y mediante reacciones de intercambio o sustitución de los grupos fosfatos por grupos fosfonatos.

### 1.3.2.-Reactividad de los fosfatos de zirconio

Una de las grandes ventajas que presentan los sólidos laminares para la Química de Materiales es su capacidad de insertar diferentes productos en el interior de las láminas, de modo que tanto las características físicas y químicas del material como de la especie introducida se van a ver modificadas por su nuevo entorno. La diversidad de matrices sólidas conocidas y la enorme variedad de compuestos orgánicos y complejos metálicos existentes, permite pensar en una increíble cantidad de combinaciones que generen nuevos productos.

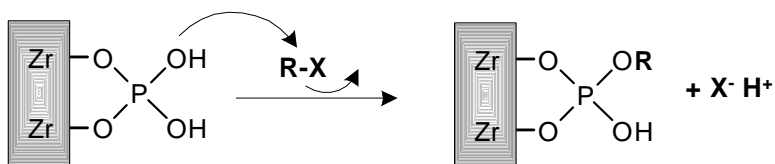
Los fosfatos de metales tetravalentes han sido una de las familias de sólidos laminares más estudiadas. La reactividad que presentan los fosfatos de zirconio, tomando como ejemplo  $\gamma$ -ZrP, se puede resumir en tres grandes grupos:

- 1) Reacciones de intercalación.** Pueden ser reacciones de intercambio iónico, donde los materiales se comportan como resinas, o reacciones ácido base. Las interacciones del sustrato introducido con la lámina son débiles y presenta mecanismos muy similares en  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP, salvo por algunas diferencias en rigidez, espacio disponible por fósforo y número de grupos P-OH aptos para el intercambio. Por ello las reacciones de ambos materiales se van a estudiar conjuntamente.



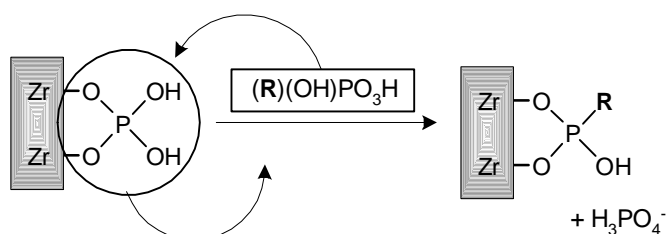
**Figura 1.3.2- 1.-** Esquema de reacción de intercalación sobre  $\gamma$ -ZrP.

- 2) Reacciones con la superficie de la lámina.** Estas reacciones generan enlaces covalentes en la superficie laminar, en este caso de tipo P-O.



**Figura 1.3.2- 2.-** Esquema de reacción en la superficie de la lámina de  $\gamma$ -ZrP.

- 3) Preparación de fosfonatos de zirconio.** La introducción de restos orgánicos unidos covalentemente a la superficie de la lámina por enlaces P-C sigue procedimientos muy diferentes en  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP, por lo que se van a estudiar en dos apartados diferentes.



**Figura 1.3.2- 3.-** Esquema de reacción de intercambio en  $\gamma$ -ZrP.

A continuación se estudia brevemente cada uno de estos aspectos.

#### *1.3.2.1-Reacciones de intercalación*

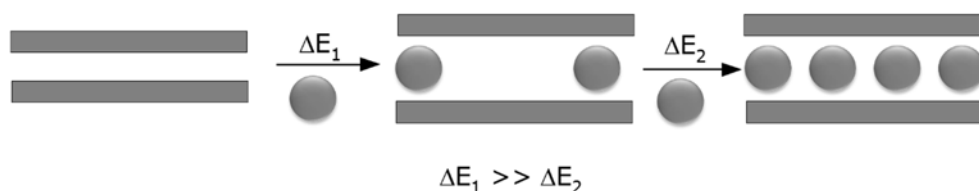
El fenómeno de la intercalación fue descubierto en China en torno a los siglos VII-VIII a.C., cuando se produjeron porcelanas a partir de minerales como el feldespato o la caolinita intercalados de modo natural con metales alcalinos. El primer compuesto de intercalación reflejado en la bibliografía data de 1840, cuando se estudiaron las interacciones del ácido sulfúrico con el grafito.

Se denominan procesos de intercalación, de modo general, a los procesos reversibles de inserción de productos en la región interlaminar de un material laminar. Un aspecto importante de estas reacciones es que la estructura laminar del sólido no debe ser alterada durante los procesos de intercalación y/o desintercalación. Estas reacciones pueden asimilarse como interacciones ligando-sustrato, donde las capas del sólido cumplen la función de ligando y la especie a intercalar la de sustrato. Uno de los aspectos más interesantes de estos procesos de intercalación es la interacción que ejercen mutuamente tanto el sólido aceptor como el producto intercalado sobre las propiedades químicas, electrónicas, catalíticas, ópticas, etc. de la especie vecina. De este modo, muchas propiedades de

los sustratos intercalados van a resultar moduladas por las propiedades químicas y físicas de los ligandos sólidos introducidos.

La incorporación de los sustratos en los productos laminares se realiza en forma paralela a las capas, de modo que las láminas deben moverse coordinadamente en sentido perpendicular a la superficie, separándose lo suficiente como para poder acomodar la especie a intercalar en su interior. La rigidez de las láminas, por tanto, juega un papel fundamental en los procesos de intercalación.

En un caso extremo, si las láminas fueran completamente rígidas y se desea introducir en el espacio interlaminar una especie de mayor diámetro que la distancia entre láminas consecutivas (Figura 1.3.2- 4), es necesario un aporte de energía inicial que separe las láminas y permita la incorporación inicial de una pequeña cantidad de sustrato en la parte más externa de las mismas.



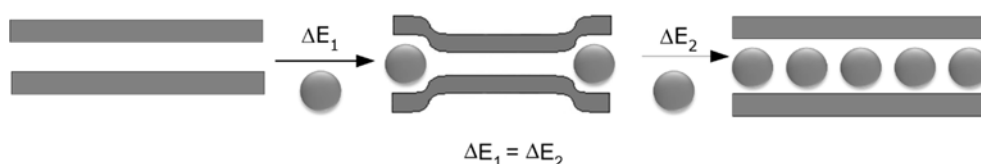
**Figura 1.3.2- 4.** Intercalación de especies voluminosas en láminas idealmente rígidas.

Este aporte de energía es proporcional a las interacciones existentes entre capas consecutivas y a su extensión total, pues una vez producida la separación inicial, dada la rigidez de las láminas, implica que las capas enteras se han distanciado, y la incorporación del resto de especies puede producirse de un modo más sencillo.

Si se consideran láminas completamente flexibles, la incorporación de una pequeña cantidad de sustrato en el exterior de las capas no precisa tanto aporte



energético como en el caso anterior, pues sólo la parte más externa del sólido va a ver incrementada su distancia interlaminar (Figura 1.3.2-5). Se crea entonces una situación donde coexisten dos distancias interlaminares diferentes en el mismo producto. Según la especie a intercalar se vaya difundiendo hacia el interior del material, el límite entre una fase y otra progresa hacia el interior.



**Figura 1.3.2-5.** Intercalación de especies voluminosas en láminas idealmente flexibles.

Aunque en este caso la contribución inicial de energía no es tan elevado, sí es preciso un aporte continuo, pues cada nueva molécula que se intercala precisa de un aumento en la distancia interlaminar.

Obviamente, los sólidos laminares reales poseen características intermedias entre estos dos casos extremos, pero el estudio de la incorporación de una especie a una fase sólida proporciona información muy interesante sobre la estructura del material.

Los materiales laminares que poseen centros ácidos, como  $\alpha$  y  $\gamma$ -ZrP pueden intercalar diversas especies:

- Pueden incorporar especies catiónicas por procesos de intercambio iónico.<sup>45</sup>
- Las moléculas neutras polares (alcoholes,<sup>46</sup> DMSO, DMF, urea<sup>47</sup>), pueden coordinarse en el espacio interlaminar.

<sup>45</sup> Clearfield, A., "Role of ion exchange in solid-state chemistry". *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 125-148.

- Sustancias voluminosas, como proteínas o enzimas se han incorporado a estos materiales.<sup>48</sup>
- Especies protonables, como aminas o aminoácidos,<sup>49</sup> también se intercalan fácilmente en estos sólidos.

La intercalación de cualquiera de estos productos va a estar condicionada por el espacio libre disponible alrededor de cada fosfato. En el caso de  $\alpha$ -ZrP, existen 24 Å<sup>2</sup> en torno a cada grupo P-OH,<sup>29</sup> mientras que en  $\gamma$ -ZrP es 35.7 Å<sup>2</sup> por grupo P(OH)<sub>2</sub>.<sup>41</sup> La introducción de grupos más voluminosos que las áreas indicadas implicará un descenso en los porcentajes de intercalación o bien una redistribución de los restos insertados en el espacio interlaminar. Tomando como ejemplo  $\gamma$ -ZrP, el espacio libre por fosfato es de 35.7 Å<sup>2</sup>. Esto supone que si reaccionan los dos grupos ácidos del material y la especie insertada se organiza como monocapa, el espacio disponible para cada inquilino es de 9 Å<sup>2</sup>, porque cada fosfato se rodea de 4 especies provenientes de dos capas adyacentes. Esta disposición sólo permite acomodar cationes de tamaño similar al Na<sup>+</sup>. (Figura 1.3.2-6).

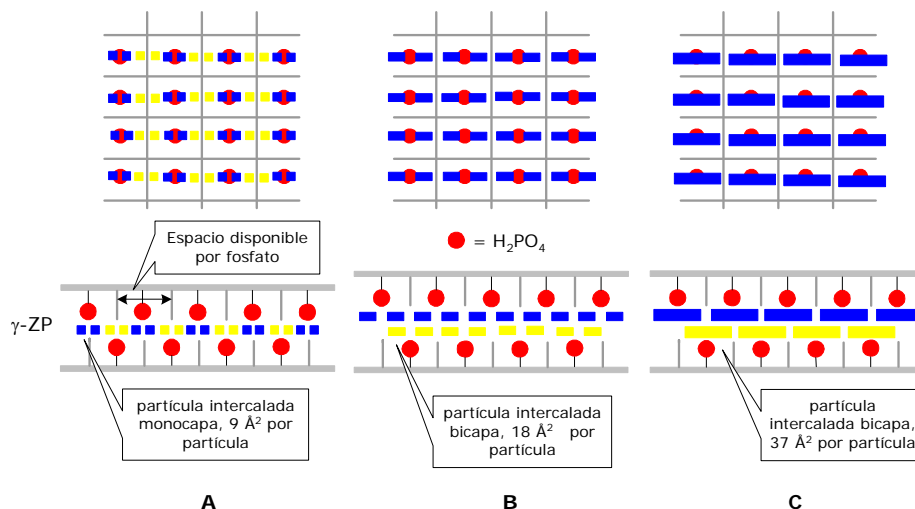
---

<sup>46</sup> a) Costantino, U., "Intercalation of alkanols and glycols into zirconium (IV) hydrogenphosphate monohydrate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, 2, 402-405. b) Trchova, M.; Capkova, P.; Matejka, P.; Melanova, K.; Benes, L., "Study of host-guest interactions in intercalate Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH using a combination of vibration spectroscopy and molecular simulations". *J. Solid State Chem.*, **1999**, 145, 1-9. c) Costantino, U.; Vivani, R.; Zima, V.; Benes, L.; Melanova, K., "Microwave-assisted intercalation of 1-alkanols and 1- $\omega$ -alkanediois into  $\alpha$ -zirconium phosphate. Evidence of conformational phase transitions in the bimolecular film of alkyl chains". *Langmuir*, **2002**, 18, 1211-1217.

<sup>47</sup> Behrendt, D.; Beneke, K.; Lagaly, G., "Intercalation compounds of zirconium phosphate". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 544-545.

<sup>48</sup> a) Kumar, C.V.; Chaudhari, A., "Proteins immobilized at the galleries of layered  $\alpha$ -zirconium phosphate: structure and activity studies". *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 830-837. b) Kumar, C.V.; Chaudhari, A., "Unusual thermal stabilities of some proteins and enzymes bound in the galleries of layered  $\alpha$ -Zr(IV)phosphate/phosphonates". *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2003**, 57, 181-190.

<sup>49</sup> a) Kijima, T.; Sikikawa, Y.; Ueno, S., "Adsorption of L-asparagine and L-alanine on  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, 43, 849-853. b) Kijima, T.; Ueno, S., "Uptake of amino-acids by zirconium phosphate. Part 3. Intercalation of L-histidine, L-lysine, L-arginine, by  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1986**, 61-65.



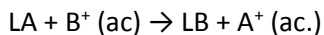
**Figura 1.3.2-6.** Representación de la diferente organización de un sustrato en el interior de  $\gamma$ -ZrP en función del tamaño de partícula. En la parte superior se representa la vista frontal de una lámina aislada y en la parte inferior, la vista lateral de la bicapa.

Si la especie insertada se organiza en bicapas, entonces el espacio disponible por fosfato es de  $17.8 \text{ \AA}^2$ , de modo que permite acomodar en su interior incluso cationes voluminosos como  $\text{Cs}^+$ .<sup>50</sup> Por último, si sólo reacciona uno de los dos grupos OH de los fosfatos y se organizan como bicapas, dispondrá del área máxima por fosfato, casi  $36 \text{ \AA}^2$  por molécula insertada.

#### 1.3.2.1.1-Intercambio iónico

La presencia de grupos ácidos en la superficie de la lámina de  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP implica que si estos sólidos se ponen en contacto con una disolución de cationes de diferente naturaleza, se va a producir una redistribución de las dos especies catiónicas, como se representa en el Esquema 1.3.2- 1.

<sup>50</sup> Clearfield, A.; Garcés, J.M., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates-XXIV. Exchange of alkali metal ions on  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1979, 41, 879-884.



### Esquema 1.3.2- 1

Aunque el coeficiente de selectividad del material hacia el nuevo catión sea muy pequeño o el proceso de intercambio iónico muy lento, es posible reemplazar totalmente los protones originales, siempre que el espacio disponible en torno a cada fosfato sea suficiente.

El comportamiento de  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP frente al intercambio iónico ha sido ampliamente estudiado.<sup>51</sup> En  $\alpha$ -ZrP sólo se incorporan de modo apreciable a pH ácido cationes de pequeño tamaño ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Cu}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ), o  $\text{K}^+$  y  $\text{Sr}^{2+}$  de modo mucho más lento. Especies de mayor tamaño, como  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Cr}^{3+}$  necesitan de medio básico para introducirse con cierta efectividad en  $\alpha$ -ZrP. No obstante, con mayor o menor grado de intercambio, la mayor parte de las formas catiónicas de los metales de la tabla periódica se han introducido en  $\alpha$ -ZrP.

El estudio de la capacidad de  $\gamma$ -ZrP como intercambiador iónico se vio dificultado en sus comienzos por la falta de conocimiento acerca de su estructura, por lo que su desarrollo ha sido más limitado que el de  $\alpha$ -ZrP.<sup>51</sup> No obstante, desde un primer momento se detectó su capacidad para intercambiar hasta dos protones ácidos.<sup>50,52</sup> Hoy día es bien conocido que si bien la mayor distancia interlaminar de la estructura  $\gamma$ -ZrP favorece la difusión de cationes hacia su interior, la mayor rigidez de  $\gamma$ -ZrP con respecto a  $\alpha$ -ZrP dificulta la apertura de las láminas a la hora de incorporar especies voluminosas en el material.

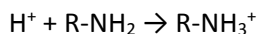
---

<sup>51</sup> Costantino, U., Clearfield, A., "Layered metal phosphates and their intercalation chemistry". *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 7, Cap. 4, Alberty, G.; Bein, T., editores, Pergamon Press, New York, 1996.

<sup>52</sup> Clearfield, A.; Djuric, Z., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates-XXV. Exchange of surface protons with ammonium". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1979, 41, 903-904.

## 1.3.2.1.2-Intercalación de aminas: exfoliación

En general, la intercalación de especies básicas, como aminas, capaces de captar un protón, se realiza con facilidad tanto en  $\alpha$ -ZrP como en  $\gamma$ -ZrP.

**Esquema 1.3.2-2**

Formalmente, el proceso de intercalación de una amina es idéntico a los procesos de intercambio iónico, reemplazando el  $\text{H}^+$  original por el grupo  $\text{R-NH}_3^+$ . La intercalación de metales alcalinos y de aminas en fosfatos de zirconio es, por tanto, perfectamente comparable. La protonación de la amina normalmente genera una reacción exotérmica y la energía requerida para la expansión de las láminas es aportada por la formación de estos nuevos enlaces.

La intercalación de monoalquilaminas,<sup>53</sup> dialquilaminas,<sup>54</sup> poliaminas,<sup>55</sup> arilaminas,<sup>56</sup> aminas aromáticas,<sup>57</sup> y heterocíclicas<sup>58</sup> ha sido ampliamente

<sup>53</sup> a) Yamanaka, S.; Horibe, Y.; Tanaka, M., "Uptake of pyridine and n-butylamine by crystalline zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1976**, *38*, 323-376. b) Clearfield, A.; Tindwa, R.M., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates. XXI. Intercalation of amines by  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, *41*, 871-878. c) Nowell, D.V.; Gupta, J.P., "Mechanism of some alkylammonium-ion exchanges by  $\alpha$ -zirconium bis-(monohydrogenphosphate) monohydrate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, *7*, 1178-1182. d) Alberti, G.; Costantino, U., "Recent progress in the intercalation chemistry of layered  $\alpha$ -zirconium phosphate and its derivatives, and future perspectives for their use in catalysis". *J. Mol. Catal.*, **1984**, *27*, 235-250. e) Clearfield, A.; Tindwa, R.M.; Ellis, D.K.; Peng, G.Z., "Intercalation of n-alkylamines by  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1985**, *81*, 545-552.

<sup>54</sup> a) Costantino, U.; Casciola, M.; Di Croce, L.; Marmottini, F., "Intercalation of  $\alpha$ - $\omega$ -alkyldiamines in layered  $\alpha$ -zirconium phosphate and the inclusion behaviour of some of the intercalates obtained". *J. Incl. Phenom.*, **1988**, *6*, 291-306. b) García, J.R.; Trobajo, C.; Espina, A.; Khainakov, S.A., "Direct synthesis of bis(n-alkylammonium) monohydrogen phosphates by solid-vapour reaction". *Inorg. Chem. Commun.*, **2002**, *5*, 372-375.

<sup>55</sup> Kijima, T.; Ohe, K.; Sasaki, F.; Yada, M.; Machida, M., "Intercalation of dendritic polyamines by  $\alpha$ - and  $\gamma$ -zirconium phosphates". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 141-148.

<sup>56</sup> a) Chang, T.C.; Ho, S.Y.; Chao, K.J., "Polyaniline intercalated into zeolites, zirconium phosphate and zirconium arsenate". *J. Phys. Org. Chem.*, **1994**, *7*, 371-376. b) Hasewaga, Y.; Matsuda, R.; Kisa, M.; Iso, M., "Intercalation of *N,N*-dimethyl-1-phenylethylamine into  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Incl. Phenom. Mol. Macroc. Chem.*, **2002**, *42*, 33-38. c) Hasewaga, Y.; Seki, H.; Tomita, I., "Intercalation of

estudiada. La incorporación de este grupo funcional a moléculas orgánicas complejas (ciclodextrinas,<sup>59</sup> éteres corona<sup>60</sup>) ha permitido la fácil incorporación al interior de fosfatos de zirconio de moléculas *a priori* difíciles de intercalar.

A pesar de la similitud formal que el proceso de intercalación de aminas presenta con respecto al intercambio iónico, el volumen ocupado por el resto orgánico y la posible organización de las cadenas alquílicas en el interior del material, suponen cierta complejidad añadida al mecanismo de intercalación de aminas en fosfatos de zirconio.

En  $\gamma$ -ZrP, en concreto, estas diferencias se observan claramente cuando se estudia la intercalación de monoalquilaminas de diferentes longitudes de cadena en procesos de valoración.<sup>61</sup>

Cuando las aminas intercaladas en  $\gamma$ -ZrP, en general  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ , presentan valores de  $n \geq 5$ , la incorporación de la amina en el interior de la bicapa se produce en una única etapa, de modo que las únicas distancias interlaminares que se registran durante el proceso de intercalación son la inicial de  $\gamma$ -ZrP (12.2 Å) y la distancia del producto final completamente intercalado, que variará en función de la longitud de la cadena empleada.

---

phenylethylamines into  $\alpha$ -zirconium phosphate and characterization of intercalates". *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1991**, *10*, 313-328.

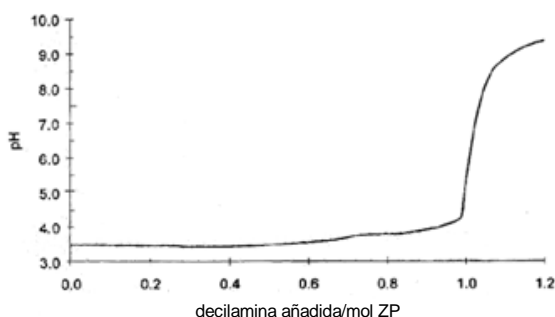
<sup>57</sup> Matsubayashi, G.; Okuno, S., "Direct intercalation of pyridinium-derivative cations into  $\alpha$ -zirconium phosphate interlayer by a redox reaction and fluorescence behavior of the intercalation compounds". *Inorg. Chem. Acta*, **1996**, *245*, 101-104.

<sup>58</sup> Costantino, U.; Casciola, M.; Peraio, A., "Intercalation compounds of  $\alpha$ -zirconium hydrogen phosphate with heterocyclic bases and their ac conductivity". *Solid State Ionics*, **1991**, *46*, 53-59.

<sup>59</sup> Kijima, T., "Intercalation of 2-aminopropylamino-substituted  $\beta$ -cyclodextrin by  $\alpha$  and  $\gamma$ -zirconium phosphates". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, 425.

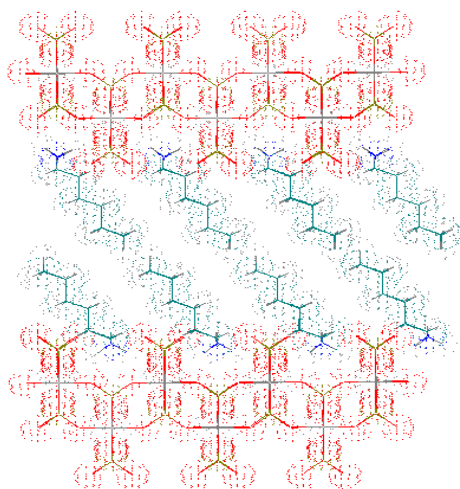
<sup>60</sup> Hasegawa, Y.; Yamamoto, K.; Nikki, K., "Intercalation of aminomethylcrowns into  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1998**, *21*, 289-303.

<sup>61</sup> a) Alberti, G.; Marmottini, F.; Cavalaglio, S.; Severi, D., "Intercalation processes of n-alkyl monoamines in  $\gamma$ -zirconium phosphate". *Langmuir*, **2000**, *16*, 4165-4170. b) Alberti, G.; Cavalaglio, S.; Dionogi, C.; Marmottini, F., "Formation of aqueous colloidal dispersions of exfoliated  $\gamma$ -zirconium phosphate by intercalation of short alkylamines". *Langmuir*, **2000**, *16*, 7663-7668.



**Figura 1.3.2-7.-** Curva de valoración de  $\gamma$ -ZrP con decilamina. <sup>61a</sup>

Como se observa en la Figura 1.3.2-7, hasta pH=7 se introduce en el material 1 equivalente de amina, de modo que sólo se intercambia uno de los dos protones ácidos de los grupos fosfato. La sección de la cadena alquílica ( $18.6 \text{ \AA}^2$  en conformación *todo anti*) no permite la reacción del segundo grupo fosfato, pues ocupa completamente el espacio disponible ( $17.8 \text{ \AA}^2$ ).

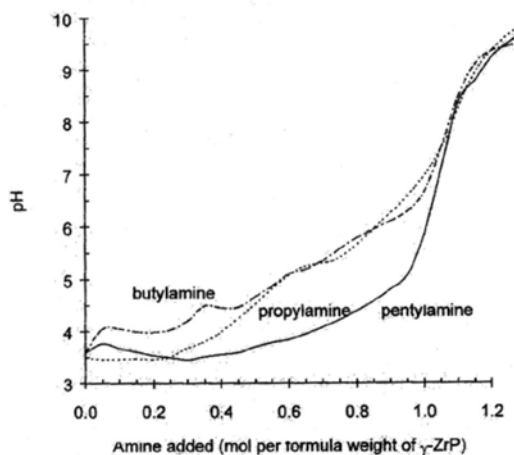


**Figura 1.3.2-8.** Modelo de  $\gamma$ -ZrP-hexilamina, considerando una distancia interlaminar de  $22 \text{ \AA}$  y una disposición de las cabezas amónicas intermedia entre dos grupos fosfatos consecutivos. Los átomos de oxígeno se representan en rojo; los de zirconio en gris; los de fósforo en amarillo; los de nitrógeno en azul oscuro; los de carbono en azul claro y los de hidrógeno en blanco.

Las cadenas se organizan en bicapas, de modo que las interacciones de Van der Waals entre ellas han de ser máximas y con una cierta inclinación con respecto a la superficie de la lámina (en torno a  $60^\circ$ , Figura 1.3.2-8).

A pH superiores a 7, las aminas de cadena larga, a diferencia de sus análogos más cortas, como se verá posteriormente, se pueden seguir introduciendo en  $\gamma$ -ZrP, pero sin la formación de enlaces con la capa. Las fuertes interacciones de van der Waals facilitan el acomodo de dichas aminas entre aquellas que han entrado en primer lugar y que forman enlace iónico con la superficie de la lámina. De este modo,  $\gamma$ -ZrP es capaz de contener hasta 1.25 equivalentes de amina.

Las alquilaminas de menor tamaño,  $n=3-5$ , incorporan también hasta 1 equivalente de amina a  $\text{pH}=7$ , de modo que se puede establecer una relación directa entre la cantidad de amina añadida y la amina incorporada en el interior del material.

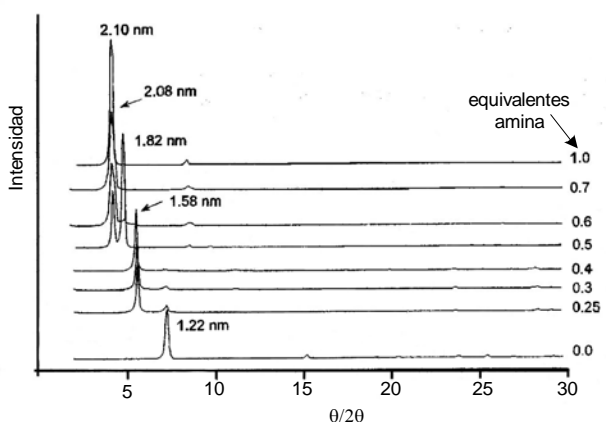


**Figura 1.3.2-9.-** Curvas de valoración de  $\gamma$ -ZrP con propil, butil y pentilamina.<sup>61a</sup>

La intercalación de estas aminas, sin embargo, transcurre en varias etapas, como se muestra en la Figura 1.3.2-10, lo que se refleja en las distintas distancias interlaminares detectadas a lo largo del proceso de valoración.



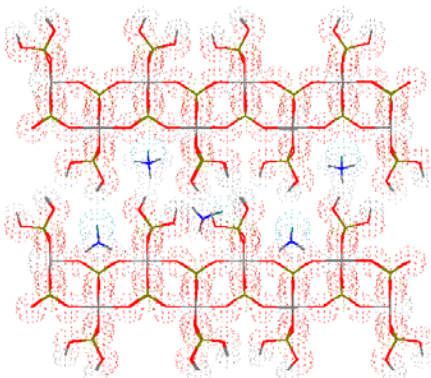
Así, las aminos se situarían en primer lugar de modo paralelo a la capa. La pequeña cantidad de producto intercalado (en torno a 0.35 equivalentes) les permite adoptar esta disposición, donde cada cadena ocupa una gran superficie. La distancia interlaminar observada es de 15.8 Å. Cuando la amina continúa reaccionando con  $\gamma$ -ZrP (entre 0.4 y 0.7 equivalentes), es necesario que las cadenas comiencen a enderezarse, de modo que quede hueco disponible para las nuevas incorporaciones. La distancia así alcanzada es casi la máxima obtenida y a partir de ese momento las aminos se difunden en la zona interlaminar sin afectar a la distancia entre capas.



**Figura 1.3.2-10.-** Evolución de la distancia interlaminar en  $\gamma$ -ZrP en función del número de equivalentes añadidos de butilamina.<sup>61a</sup>

Finalmente, las cadenas alquílicas se sitúan interaccionando entre sí por enlaces tipo Van der Waals, de forma análoga a las aminos con cadenas de mayor tamaño, formando una bicapa y con cierta inclinación con respecto al plano de la lámina.

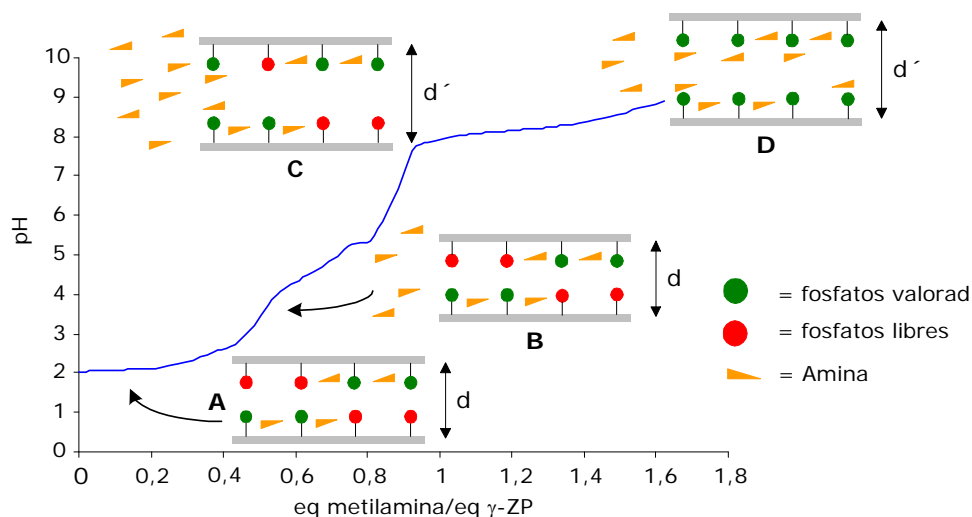
La intercalación de aminas de menor tamaño  $n=0-2$  o dimetilamina sigue una pauta similar a las aminas de cadena corta en la primera parte de la curva de valoración.



**Figura 1.3.2-11.** Modelo de la disposición de los grupos metilamonio en el interior de  $\gamma$ -ZrP. Los átomos de oxígeno se representan en rojo; los de zirconio en gris; los de fósforo en amarillo; los de nitrógeno en azul oscuro; los de carbono en azul claro y los de hidrógeno en blanco.

En el primer paso, a  $\text{pH} < 3$ , hasta 0.5 equivalentes de la amina añadida se acomodan con facilidad, sin un incremento apreciable de la distancia inicial de  $\gamma$ -ZrP. Se deduce que, debido al pequeño tamaño de la metilamina, ésta se inserta en los huecos disponibles en  $\gamma$ -ZrP entre fosfatos, como se refleja en la Figura 1.3.2-11.

Cuando estos huecos empiezan a estar saturados, paso B de la Figura 1.3.2-12, la amina tiene dificultad para difundirse a lo largo de las capas, la concentración exterior de amina aumenta y se produce un incremento del pH. Aun así, el incremento de la distancia interlaminar es mínimo (de 12.2 a 12.3 Å), lo que indica que los huecos entre fosfatos son capaces de acomodar hasta 0.9 equivalentes de metilamina.



**Figura 1.3.2-12.** Curva de valoración de  $\gamma$ -ZrP con  $\text{MeNH}_2$  0.1 M en presencia de  $\text{MeNH}_3\text{Cl}$  0.1 M.

En un momento determinado, paso C, se produce un ensanchamiento de la parte más externa de la capa, forzado por la gran concentración exterior de amina, aumentando de este modo la distancia interlaminar. Se reduce entonces la energía de activación necesaria para la difusión de la amina a través del espacio interlaminar (Figura 1.3.2-12, paso D), el resto de amina se difunde con una menor concentración exterior, lo que provoca el máximo indicado en el paso C. Este máximo no siempre se aprecia, pues depende del tamaño de la especie que se inserta.

Cuando la metilamina incorporada supera los 1.2 a 1.3 equivalentes intercalados, el sistema laminar comienza a exfoliar. Este fenómeno es fundamental en la reactividad de  $\gamma$ -ZrP y requiere un estudio detallado.

La incorporación de las aminas en  $\gamma$ -ZrP supone un alejamiento de las capas consecutivas y la ruptura de los enlaces de hidrógeno que las mantienen unidas. En

la incorporación de aminas de cadena alquílica media-larga, existe una cierta interacción de van der Waals entre los extremos de las cadenas de láminas consecutivas, de modo que las láminas continúan cohesionadas. Además, las moléculas de agua no tienden a entrar en la zona interlaminar, en primer lugar porque el espacio disponible está ocupado por las cadenas carbonadas y en segundo lugar porque la bicapa alquílica presenta una alta hidrofobia.

En el caso de la intercalación de aminas de pequeño tamaño (metil, dimetil y etilamina), gran parte de ellas se acomodan en los huecos disponibles entre fosfatos. Cuando éstos se llenan, se sitúan en la superficie de la lámina. Las interacciones que ejercen entre sí son pequeñas, dado el pequeño tamaño de la cadena alquílica y su dispersión en la superficie de la lámina. Los enlaces de hidrógeno que mantiene las láminas de  $\gamma$ -ZrP unidas se han roto, pues los fosfatos están ocupados con las aminas, de modo que la incorporación de moléculas de agua al interior de la lámina, favorecida por la alta polaridad de la superficie, supone el progresivo alejamiento de las láminas, llegando a obtenerse una disolución coloidal de láminas individuales o con escaso número de apilamiento. Si se filtra la disolución coloidal de  $\gamma$ -ZrP, las láminas se re agregan, orientándose preferentemente con las láminas paralelas al filtro, de modo que se obtienen películas y membranas semitransparentes de fosfato de zirconio.

Tanto  $\gamma$ -ZrP como  $\alpha$ -ZrP son capaces de experimentar el fenómeno de la exfoliación, tanto por la incorporación a las láminas de pequeñas aminas, como por (en el caso de  $\gamma$ -ZrP) la suspensión del material en mezcla agua: acetona.<sup>62</sup> Dicho proceso, fundamental para la reactividad de  $\gamma$ -ZrP se estudiará con detalle más adelante.

---

<sup>62</sup> Giulio Alberti, Chiara Dionigi, Eva Giontella, Sonia Murcia-Mascaro, and Riccardo Vivani "Formation of Colloidal Dispersions of Layered  $\gamma$ -Zirconium Phosphate in Water/Acetone Mixtures" *Journal of Colloid and Interface Science* 188, 27–31 (1997).

### 1.3.2.2-Reacciones con la superficie de la lámina

Los productos descritos por Yamanaka en 1976 reúnen varias características que los hacen muy interesantes. Por una parte, fueron los primeros derivados orgánicos de  $\gamma$ -ZrP sintetizados, aunque en aquel momento aún no se conociera su estructura. Por otra parte, es uno de los pocos ejemplos de reacciones que implican la formación de enlaces covalentes en la superficie de la lámina (Figura 1.3.2-13).

La reacción descrita por Yamanaka se recoge en el Esquema 1.3.2- 3.<sup>63</sup>

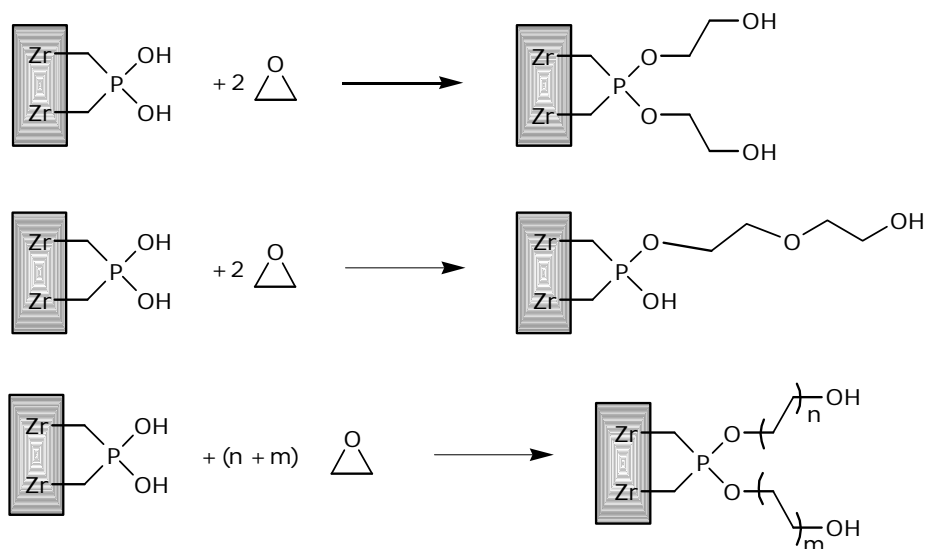


**Esquema 1.3.2- 3**

La ruta de síntesis empleada en esta primera aproximación implica la reacción de los ácidos fosfóricos de la superficie de la lámina con un epóxido, de manera que no es posible controlar exactamente el número de unidades que reaccionan con  $\gamma$ -ZrP ni las estructuras generadas. De hecho, posteriores estudios de estos productos por MAS RMN en estado sólido demostraron que los productos obtenidos por este método presentan disposiciones muy variadas.<sup>64</sup>

<sup>63</sup> a) Yamanaka, S., "Synthesis and characterization of the organic derivatives of zirconium phosphate". *Inorg. Chem.*, **1976**, *15*, 2811-2817. b) Yamanaka, S.; Maeda, H.; Tanaka, M., "Exchange reactions of phosphoric ester ions with phosphate ions in a heterogeneous system containing the organic derivative of  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, *41*, 1187-1191.

<sup>64</sup> Nakano, H.; Ohno, T.; Yamanaka, S., "Nuclear Magnetic Resonance spectroscopic study on the grafting of ethylene oxide onto the interlayer surface of  $\gamma$ -zirconium phosphate". *Chem. Lett.*, **1994**, 9-12.



**Figura 1.3.2-13.-** Productos caracterizados de la reacción de óxido de propileno con  $\gamma$ -ZrP.

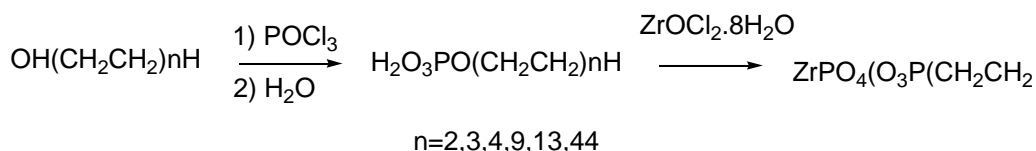
Yamanaka obtuvo también derivados  $\gamma$ -ZrP con óxido de propileno, donde sólo se obtienen monoésteres.<sup>65</sup> El impedimento estérico que ejercen los metilenos sobre el grupo OH adyacente del mismo grupo fosfato justifica este resultado.

La reacción del óxido de etileno con  $\alpha$ -ZrP fue más problemática, pues la menor distancia interlaminar de este producto (7.6 Å frente a los 12.2 Å de  $\gamma$ -ZrP) dificulta la difusión del epóxido entre las láminas. La reacción de esterificación se produce, no obstante, en la parte externa del material y en las capas más superficiales. De este modo, en productos con baja cristalinidad (área superficial > 90 m<sup>2</sup>/g), la reacción llega a ser completa, pero en  $\alpha$ -ZrP altamente cristalina, las láminas centrales permanecen inalteradas.<sup>66, 67</sup>

<sup>65</sup> Yamanaka, S.; Tsujimoto, M.; Tanaka, M., "Synthesis of the organic derivatives of  $\gamma$ -zirconium phosphate by the reaction with propylene oxide". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, 41, 605-607.

<sup>66</sup> Clearfield, A.; Berman, J.R., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates.XXXIV. Determination of the surface areas of  $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O by surface exchange". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, 43, 2141-2142.

Para solucionar este problema, se sintetizaron directamente los derivados deseados de  $\alpha$ -ZrP, haciendo reaccionar los fosfatos de diferentes óxidos de polietileno en presencia de sales de zirconio.



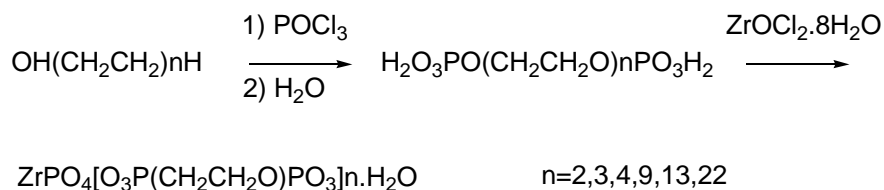
**Esquema 1.3.2- 4**

Cuando la reacción con la sal de zirconio se realiza a reflujo, parte de los ésteres se hidrolizan, obteniendo materiales de fórmula general  $\text{Zr}[\text{O}_3\text{PO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}]_x[\text{HPO}_4]_{2-x}$ , a diferencia de los productos sintetizados a temperatura ambiente, que presentan una unidad de glicol por Zr. Las distancias interlaminares observadas para estos productos indican que la disposición de las unidades de glicol (O-C-C-O) en el interior de las láminas es *gauche-gauche*, con una inclinación de  $45^\circ$  con respecto a la lámina. La conformación completamente extendida, *anti-anti*, supone un incremento de  $3.5 \text{ \AA}$  por unidad de óxido de etileno, frente a los  $1.8 \text{ \AA}$  detectados para estos productos. La disposición helicoidal habitual de los óxidos de polietileno en estado sólido tampoco es posible,<sup>68</sup> pues requiere un espacio mayor que el disponible por fosfato.

Finalmente, también se prepararon derivados difosfatos de  $\alpha$ -ZrP, de modo análogo a la reacción del Esquema 1.3.2- 4. Los productos obtenidos de esta reacción forman pilares entre las láminas de fosfato de zirconio.

<sup>67</sup> Clearfield, A.; Ortiz-Avila, C.Y., "Polyether derivatives of zirconium phosphate". *Inorg. Chem.*, **1985**, *24*, 1773-1778.

<sup>68</sup> Takahashi, Y.; Tadokoro, H., "Structural studies of polyethers,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-$ ". X. Crystal structure of poly(ethylene oxide)". *Macromolecules*, **1973**, *6*, 672.



**Esquema 1.3.2- 5**

Todos los derivados de glicol presentados hasta el momento, tanto de  $\alpha$ -ZrP como de  $\gamma$ -ZrP, presentan enlaces tipo fosfato P-O-C, fácilmente hidrolizables incluso en el propio medio de reacción, como se ha visto anteriormente. Si se desea utilizar este tipo de productos en catálisis, cromatografía, separación, etc., es necesario que posean la máxima resistencia a la mayor cantidad de entornos químicos posible. Esta estabilidad se puede lograr mediante la introducción de fosfonatos, con enlaces P-C, en la superficie de la lámina, que requieren otro tipo de síntesis.

### *1.3.2.3-Preparación de fosfonatos de zirconio*

El desarrollo de los fosfatos de zirconio obtuvo un gran impulso en 1978, con la publicación de los primeros fosfonatos y organofosfatos de zirconio con estructura  $\alpha$ .<sup>69</sup> En general, la preparación de los fosfonatos de M (IV) de tipo  $\alpha$  es una extensión del método de síntesis de  $\alpha$ -M(IV)P. El método más habitual es la precipitación directa del fosfonato (de zirconio en este caso) por la reacción del complejo de  $\text{Zr}^{4+}/\text{F}$  con el derivado fosfónico u organofosfato deseado. Recientemente, se ha descrito un método para preparar  $\alpha$ -fosfonatos de zirconio a

<sup>69</sup> Alberti, G.; Costantino, U.; Alluli, S.; Tomassini, N., "Crystalline  $\text{Zr}(\text{R-PO}_3)_2$  and  $\text{Zr}(\text{R-OPO}_3)_2$  compounds (R=organic radical)". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1978**, 40, 1113-1117.



partir de  $\alpha$ -ZrP y el ácido fosfónico correspondiente por intercambio topotático, del mismo modo que se preparan los derivados de  $\gamma$ -ZrP.<sup>70</sup>

Los materiales obtenidos conservan la estructura  $\alpha$  esencialmente inalterada, donde los grupos OH de la superficie laminar se han reemplazado por grupos R. Dado el conocimiento existente de las fases  $\alpha$  y la elección del resto orgánico a introducir, es posible predecir la disposición final de los materiales con ayuda de la modelización molecular. Esto permite el diseño específico de los materiales en función del uso final previsto.

Existe la posibilidad de preparar materiales que procedan de la reacción con ácidos fosfónicos ( $R\text{-PO}_3\text{H}_2$ ),<sup>69, 71</sup> bisfosfónicos ( $\text{H}_2\text{O}_3\text{P-R-PO}_3\text{H}_2$ ),<sup>72</sup> mezclas de ácidos fosfónicos ( $R\text{-PO}_3\text{H}_2$  y  $R'\text{-PO}_3\text{H}_2$ ),<sup>73</sup> organofosfatos ( $R\text{-OPO}_3\text{H}_2$ )<sup>74</sup> o tiofosfatos ( $\text{PO}_3\text{SH}_2$ ).<sup>75</sup> Los productos obtenidos son muy distintos y presentan características diferentes.

Una posibilidad muy interesante es la preparación de materiales laminares funcionalizados con moléculas divalentes.<sup>76</sup> En estos productos, las láminas adyacentes quedan unidas covalentemente unas a otras, obteniendo materiales tridimensionales. La posibilidad de cambiar la longitud del pilar orgánico permitiría crear materiales diseñados a medida para usos específicos. Ejemplos

---

<sup>70</sup> Harris, K.D.M.; Hix, G.B.; Kitchin, S.J., "Topotactic synthesis of  $\alpha$ -zirconium phenylphosphonate from  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 2315-2319.

<sup>71</sup> Szirtes, L.; Környei, J., "Polar organic compounds with derivatized crystalline zirconium phosphates". *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **1984**, 85(2), 257-260.

<sup>72</sup> Dines, M.B.; Cooksery, R.E.; Griffith, P.C.; Lane, R.H., "Mixed-component layered tetravalent metal phosphonates/phosphates as precursors for microporous materials". *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 1003-1004.

<sup>73</sup> Rosenthal, G.L.; Caruso, J., "Synthesis and structural analysis of pure and mixed zirconium phosphonates,  $\text{Zr}(\text{O}_3\text{PR})_x(\text{O}_3\text{PR}')_{2-x}$ ". *J. Sol. State Chem.*, **1993**, 107, 497-502.

<sup>74</sup> Clearfield, A.; Ortiz-Ávila, C.Y., "Zirconium phosphate ester interchange reactions". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1989**, 1617-1623.

<sup>75</sup> Gash, A.; Dorhout, P.; Strauss, S. H., "Zirconium and hafnium hydrogen monothiophosphates,  $\text{H}_2\text{Zr}(\text{PO}_3\text{S})_2$  and  $\text{H}_2\text{Hf}(\text{PO}_3\text{S})_2$ . Syntheses and selective ion-exchange properties of sulfur containing analogues of  $\text{H}_2\text{M}(\text{PO}_4)_2$  ( $\text{M}=\text{Zr, Hf}$ )". *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 5538-5546.

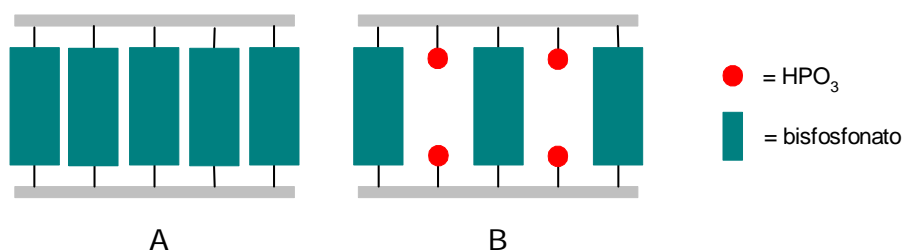
<sup>76</sup> Alberti, G.; Casciola, M.; Costantino, U.; Vivani, R., "Layered and pillared metal (IV) phosphates and phosphonates". *Adv. Mater.*, **1996**, 8, 291-301.

representativos de materiales de este tipo con estructura  $\alpha$  se recogen en la Tabla 1.3.2- 1.

**Tabla 1.3.2- 1.-** Productos derivados de  $\alpha$ -ZrP con estructura de pilar.

Productos	Distancia interlaminar ( $\text{\AA}$ )
$\text{Zr}(\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3)$	7.8
$\text{Zr}(\text{O}_3\text{PC}_6\text{H}_4\text{PO}_3)$	9.6
$\text{Zr}(\text{O}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{PO}_3)$	13.9
$\text{Zr}(\text{O}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PO}_3)$	18.5
$\text{Zr}(\text{O}_3\text{PCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{PO}_3)$	10.8

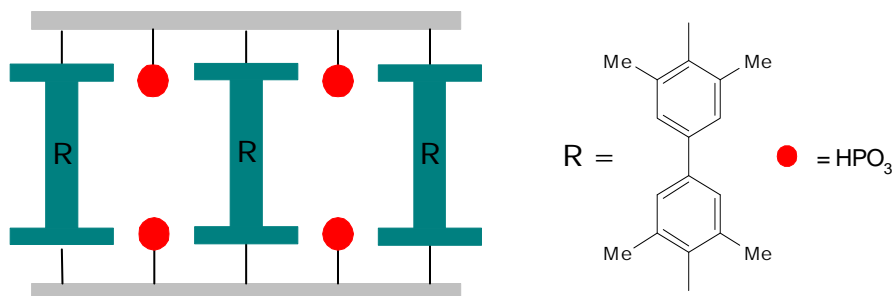
A diferencia de lo esperado, estos materiales no presentaron microporosidad. El pequeño espacio disponible entre fosfatos consecutivos en  $\alpha$ -ZrP, 5.3  $\text{\AA}$ , provoca que los pilares orgánicos se sitúen tan cercanos unos a otros que no permitan apenas la existencia de huecos entre ellos (Figura 1.3.2-14 A). La introducción grupos de menor tamaño entre los pilares (Figura 1.3.2-14 B), condujo a materiales que contenían sólo el resto de menor tamaño.



**Figura 1.3.2-14.-** Representación de fase  $\alpha$ -ZrP sustituida con pilares orgánicos de una sola especie (A) y de dos especies de diferentes tamaños (B).

Una estrategia alternativa constituyó la introducción de pilares en el interior de la fase que tuvieran la base con un diámetro superior a 24  $\text{\AA}^2$  y la parte central

de menor tamaño, de modo que dos grupos iguales no puedan disponerse de modo adyacente, minimizando la obtención de fases segregadas. De este modo se obtuvieron materiales  $\text{Zr}(\text{HPO}_3)_{1.34}(\text{O}_3\text{PRPO}_3)_{0.33}$ , donde  $\text{R} = 3,3',5,5'$ -tetrametilbifenilo (Figura 1.3.2- 15).<sup>77</sup>



**Figura 1.3.2- 15.-** Representación de  $\text{Zr}(\text{HPO}_3)_{1.34}(\text{O}_3\text{PRPO}_3)_{0.33}$ , donde  $\text{R} = 3,3',5,5'$ -tetrametilbifenilo.

En este diseño se obtuvieron materiales microporosos, con un tamaño medio de poro de 5 Å de diámetro.

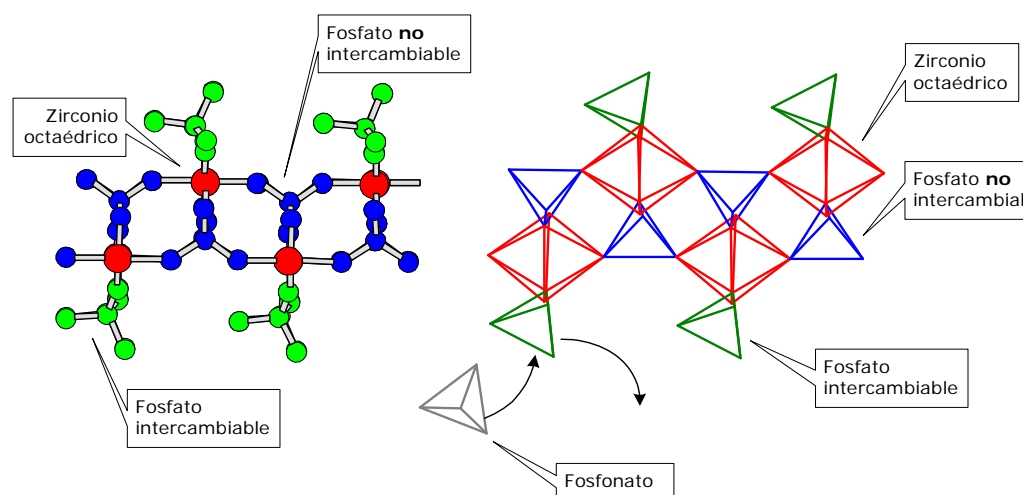
#### 1.3.2.4-Intercambio topotáctico en gamma-fosfato de zirconio

A diferencia de lo que ocurre con las reacciones de intercalación, donde  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP se comportan de modo similar, la preparación de fosfonatos de zirconio sigue procedimientos muy distintos en  $\alpha$ -ZrP y  $\gamma$ -ZrP. Los intentos por

<sup>77</sup> a) Alberti, G.; Costantino, U.; Marmottini, F.; Vivani, R.; Zappelli, P., "Zirconium phosphite (3,3',5,5'-tetramethyl-biphenyl)diphosphonate, a microporous, layered, inorganic-organic polymer". *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1357-1359. b) Alberti, G.; Costantino, U.; Marmottini, F.; Vivani, R.; Zappelli, P., "Preparation of a covalently pillared  $\alpha$ -zirconium phosphite-diphosphonate with a high degree of interlayer porosity". *Micropor. Mesopor. Mater.*, **1998**, 21, 297-304.

preparar fosfonatos de  $\gamma$ -ZrP de modo directo, del mismo modo que se hace con  $\alpha$ -ZrP, resultaron infructuosos.<sup>78</sup>

La lámina con estructura  $\gamma$ -ZrP se compone de octaedros de  $\text{ZrO}_6$  situados por encima y por debajo del plano de la lámina (octaedros rojos en la Figura 1.3.2-16) y tetraedros de  $\text{PO}_4$  (azules en la Figura 1.3.2-16) y de  $\text{H}_2\text{PO}_4$  (verdes en la Figura 1.3.2-16).

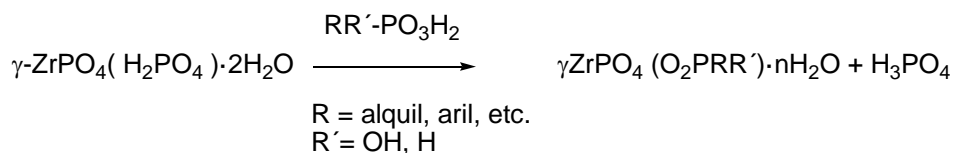


**Figura 1.3.2-16.-** Representación de la estructura de  $\gamma$ -ZrP. Los átomos de hidrógeno se han eliminado. En la figura de la izquierda, los átomos de oxígeno se han coloreado del mismo modo que el átomo de fósforo al que pertenecen.

Manteniendo los cristales de  $\gamma$ -ZrP en contacto con una disolución de ácido fosfónico correspondiente, sí es posible reemplazar los grupos  $\text{H}_2\text{PO}_4$  de la superficie

<sup>78</sup> a) Alberti, G.; Vivani, R.; Biswas, R.K.; Murcia-Mascarós, S., "Preparation and some properties of  $\gamma$ -zirconium phosphate benzenephosphonate". *React. Polym.*, **1993**, 19, 1-12. b) Alberti, G.; Costantino, U.; Vivani, R.; Biswas, R.K., "Preparation and some preliminary investigations of ion exchange and intercalation properties of  $\gamma$ -zirconium phosphate phosphite". *React. Polym.*, **1992**, 17, 245-253.

de la lámina por  $O_2PRR'$  mediante una reacción topotáctica.<sup>79</sup> Los grupos  $H_2PO_4$  orientados hacia la superficie de la lámina se denominan, por tanto, intercambiables (Figura 1.3.2-16). Los grupos  $PO_4$  situados en el interior de la lámina y que forman parte de la estructura interna de la misma, se definen como no intercambiables. La reacción global se recoge en el Esquema 1.3.2- 6.



**Esquema 1.3.2- 6**

Durante el proceso de intercambio puede producirse de modo paralelo la conversión parcial de  $\gamma\text{-ZrP}$  en  $\alpha\text{-ZrP}$ . Este proceso puede provenir de la formación de complejos de zirconio con el ácido fosfórico liberado durante la reacción. Por un proceso de disolución-precipitación aparece  $\alpha\text{-ZrP}$ .<sup>80</sup> Este proceso se puede evitar manteniendo las concentraciones de ácido utilizadas durante la reacción por debajo de 1 M, temperaturas bajas ( $<100^\circ\text{C}$ ) y tiempos de reacción no excesivamente largos ( $<2\text{-}3$  días).

Las estructuras de los  $\gamma$ -fosfonatos de zirconio determinadas no presentan cambios apreciables con respecto a la  $\gamma\text{-ZrP}$  original.<sup>81</sup> Esto significa que el intercambio topotático de los grupos  $H_2PO_4$  sólo afecta a la distancia interlamina, manteniendo inalterada la estructura interna de  $\gamma\text{-ZrP}$ . De este modo, es perfectamente legítimo predecir el resultado de las reacciones de intercambio

<sup>79</sup> a) Yamanaka, S.; Tanaka, M., "Formation region and structural model of  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, *41*, 45-48. b) Yamanaka, S.; Sakamoto, K.; Hattori, M., "Mechanism for the heterogeneous exchange of the interlayer phosphate groups of  $\gamma$ -zirconium phosphate with phenyl phosphate groups". *J. Phys. Chem.*, **1984**, *88*, 2067-2070.

<sup>80</sup> Alberti, G.; Casciola, M.; Vivani, R.; Biswas, R.K., "Preparation and characterization of zirconium phosphate phosphonates,  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_{1-x}(\text{RPO}_2\text{OH})_x \cdot n\text{-H}_2\text{O}$ , with  $\gamma$ -layer structure ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_{11}$ )". *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 4600-4604.

<sup>81</sup> Yamanaka, S.; Hattori, M., "Exchange of interlayer hydrogen orthophosphate ions of zirconium bis(hydrogen orthophosphate)dihydrate with phenylphosphonate ions". *Inorg. Chem.*, **1981**, *20*, 1929-1931.

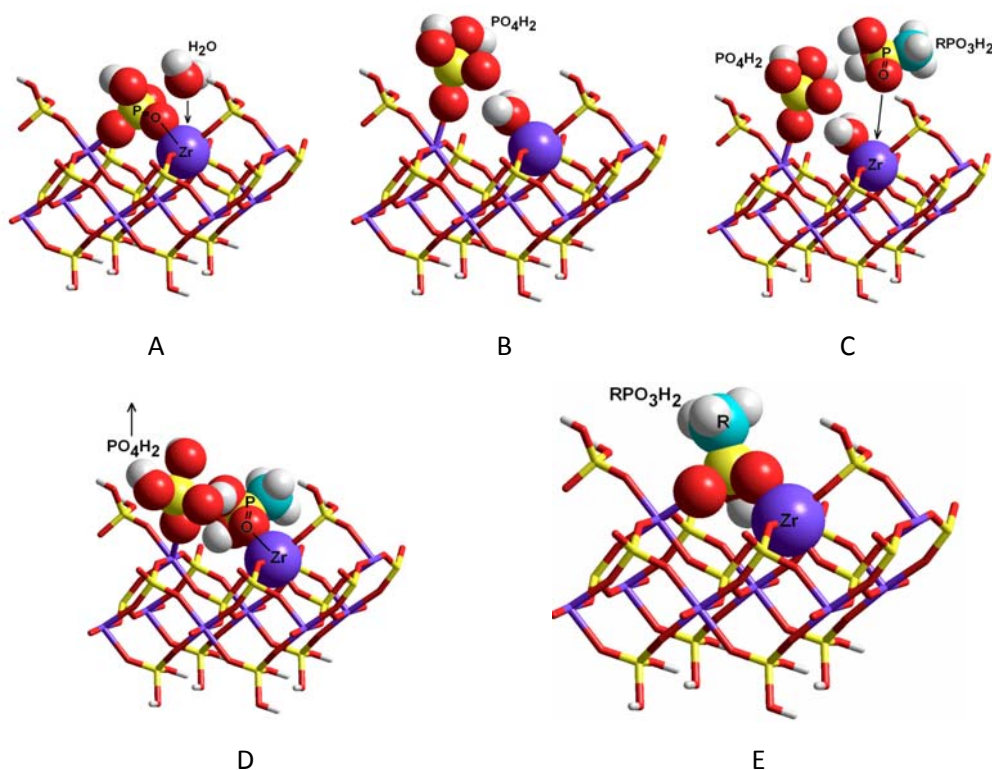
acomodando restos orgánicos en modelos estructurales de  $\gamma$ -ZrP. Estos modelos indican que las dimensiones de la celda ( $6.65 \times 5.38 \text{ \AA}$ ) impide que uno de los grupos R tenga un volumen estérico superior al de un grupo OH.

Las reacciones de intercambio topotático pueden realizarse en diferentes condiciones, aunque el mecanismo propuesto es semejante para todas ellas.

La primera propuesta mecanística fue realizada por Alberti,<sup>82</sup> que considera que el proceso debe transcurrir en, al menos, dos etapas. Nosotros hemos propuesto un mecanismo algo más detallado (Figura 1.3.2-17). En un primer momento, uno de los oxígenos unidos a Zr del grupo  $\text{H}_2\text{PO}_4$  rompe su enlace (A), mediante el concurso de una molécula de agua (B), permitiendo la incorporación de uno de los oxígenos de  $\text{R-PO}_3\text{H}_2$  (C). La reacción se completa en un segundo paso, donde el segundo oxígeno del grupo saliente ( $\text{H}_2\text{PO}_4$ ) se reemplaza por el segundo átomo de oxígeno del fosfonato que se incorpora (D-E).

---

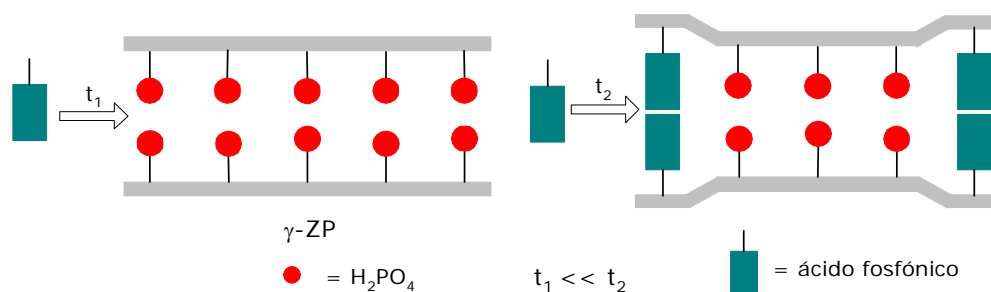
<sup>82</sup> Alberti, G.; Giontella, E.; Murcia-Mascarós, S., "Mechanism of the formation of organic derivatives of  $\gamma$ -zirconium phosphate by topotactic reactions with phosphonic acids in water and water-acetone". *Inorg. Chem.*, 1997, 36, 2844-2849.



**Figura 1.3.2-17.-** Propuesta mecanística realizada por nosotros para la reacción de intercambio topotático en  $\gamma$ -ZrP.

El mayor problema en esta reacción puede ser el acceso de los ácidos fosfónicos con los que se desee funcionalizar la lámina al interior de ésta. Aunque  $\gamma$ -ZrP posee una distancia interlaminar considerablemente superior a la de  $\alpha$ -ZrP (12.2 de la primera frente a 7.6 Å de la segunda) la incorporación de grupos voluminosos al interior de las láminas puede ser un factor limitante para la reacción de intercambio. Aún en el caso de que los ácidos fosfónicos empleados sean pequeños, la reacción está limitada por la difusión de los productos a través de la región interlaminar, del mismo modo que ocurre en los procesos de intercalación descritos en el apartado 1.3.2.1. (Figura 1.3.2-18). Después de una primera reacción en la parte exterior de la capa, se formará una pequeña cantidad de derivado orgánico en la parte más externa de la misma, provocando un aumento

en la distancia interlaminar y la coexistencia de dos fases distintas. Después, de modo similar a un proceso de intercambio iónico o intercalación, la reacción progresará hacia el interior de las láminas de forma más lenta.



**Figura 1.3.2-18.-** Representación de la difusión de un grupo voluminoso a lo largo de una bicapa laminar.

### 1.3.3.-Aplicaciones

Mediante estas reacciones de intercambio e intercalación, en nuestro grupo de investigación se han preparado muy diversos materiales con distintas moléculas orgánicas en su interior que les confieren propiedades muy diferentes y excepcionales.

Así por ejemplo se han introducido éteres corona para la eliminación de especies nocivas mediante procesos de reconocimiento molecular.<sup>83</sup> También se han introducido difosfonatos que formaban materiales cuya porosidad podía variarse mediante reacciones suaves formando compuestos esponja.<sup>84</sup> Además si el

<sup>83</sup> Brunet E., Huelva M., Vázquez R., Juanes O., and Rodríguez-Ubis J.C., "Covalent Bonding of Crown Ethers to  $\gamma$ -Zirconium Phosphate: New Layered Ion Exchangers Showing Selective Recognition". *Chem. Eur. J.* **1996**, *2* (12), 1578-1584.

<sup>84</sup> a) Brunet E., Alhendawi H.M.H., Juanes O., and Rodríguez-Ubis J.C., "The Quest for Relationships between Conformation and Chiroptical Properties: From Solution to Solid State". *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*(3), 155-162; b) Alberti G., Brunet E., Dionigi C., Juanes O., de la Mata M.J., Rodríguez-Ubis J.C., and Vivani R., "Shaping Solid-State Supramolecular Cavities: Chemically Induced Accordionlike Movement of  $\gamma$ -Zirconium Phosphate Containing Polyethylenoxide Pillars". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*(22), 3351-3353; c) Brunet E., Juanes O., de la Mata M.J., Rodríguez-Ubis J.C., "Solid-State Reshaping of



difosfonato introducido tiene un diseño ópticamente activo pueden producirse fenómenos de memoria o reconocimiento quiral, y luminiscencia polarizada circularmente, entre otros.<sup>85</sup>

La inclusión de metales lantánidos portando los correspondientes cromóforos orgánicos (ejerciendo el conocido efecto antena) ha conducido a materiales altamente luminiscentes.<sup>86</sup> Por otra parte, si los difosfonatos son rígidos se consiguen materiales altamente microporosos que permiten el almacenamiento de hidrógeno cumpliendo con los requisitos DOE.<sup>87</sup>

También se han preparado materiales para poner a prueba su capacidad para detectar sustancias químicas peligrosas mediante métodos piezoeléctricos.<sup>88</sup>

---

Crystals: Flash Increase in Porosity of Zirconium Phosphate-Hypophosphite That Contains Polyethylenoxa Diphosphonate Pillars". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 619 -621.

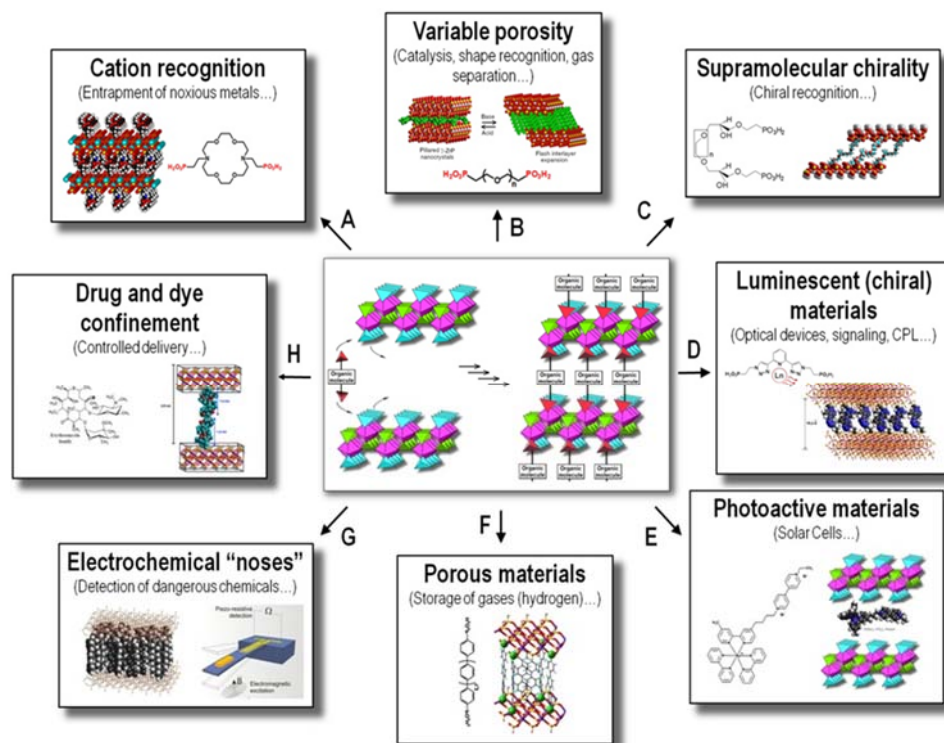
<sup>85</sup> a) Brunet E., de la Mata M.J., Alhendawi H.M.H., Cerro C., Alonso M., Juanes O. and Rodríguez-Ubis J.C.; "Engineering of Microcrystalline Solid-State Networks Using Cross-Linked Zirconium Phosphate / Hypophosphite with nonrigid Polyethylenoxadiphosphonates. Easy Access to Porously Dynamic Solids with Polar/Nonpolar Pores". *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 1424-1433; b) Brunet E., de la Mata M.J., Juanes O., Alhendawi H.M.H., Cerro C. and Rodríguez-Ubis J.C.; "Solid-state reshaping of nanostructured crystals: supramolecular chirality of layered materials derived from polyethylenoxa-pillared zirconium phosphate". *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 347-354.

<sup>86</sup> a) Fernández-Ruiz R., Rodríguez-Ubis J.C., Salvador A., Brunet E. and Juanes O.; "Eu and Tb quantization in luminescent  $\gamma$ -ZrP-organometallics compounds by TXRF direct solid procedure". *J. Anal. At. Spectrom.*, **2010**, *25*, 1882-1887; b) Brunet E., Juanes O., Jiménez L. and Rodríguez-Ubis J.C.; "Click-chemistry-based bis-triazolypyridine diphosphonate ligand for the sensitized luminescence of lanthanides in the solid state within the layers of  $\gamma$ -zirconium phosphate". *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 5361-5363; c) Brunet E., Alhendawi H.M.H., Juanes O., Jiménez L. and Rodríguez-Ubis J.C.; "Luminescence of lanthanides in covalently pillared zirconium phosphate". *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 2494-2502; d) Brunet E., de la Mata M.J., Juanes O. and Rodríguez-Ubis J.C.; "Sensitized Luminescence of Lanthanides within the Walls of Polyethylenoxa-Pillared  $\gamma$ -Zirconium Phosphate". *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 1517-15.

<sup>87</sup> a) Brunet E., Alhendawi H.M.H., Cerro C., de la Mata M.J., Juanes O. and Rodríguez-Ubis J.C. "Creating libraries of porous materials derived from  $\gamma$ -zirconium phosphate: Pillaring with polyphenylethynyl diphosphonates". *Microporous and Mesoporous Materials*, **2011**, *138*, 75-85; b) Brunet E., Alhendawi H.M.H., Cerro C., de la Mata M.J., Juanes O. and Rodríguez-Ubis J.C. "Easy  $\gamma$ -to- $\alpha$  transformation of zirconium phosphate/polyphenylphosphonate salts: Porosity and hydrogen physisorption". *Chemical Engineering Journal*, **2010**, *158*, 333-344; c) Brunet E., Cerro C., Juanes O., Rodríguez-Ubis J.C. and Clearfield A. "Hydrogen storage in highly microporous solids derived from aluminium biphenyldiphosphonate". *J Mater Sci*, **2008**, *43*, 1155-1158; d) Brunet E., Alhendawi H.M.H., Cerro C., de la Mata M.J., Juanes O. and Rodríguez-Ubis J.C. "Hydrogen Storage in a Highly Porous Solid Derived from  $\gamma$ -Zirconium Phosphate". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6918-6920

<sup>88</sup> Resultados aún sin publicar.

Por último, y como objeto de esta tesis doctoral, la fase  $\gamma$ -ZrP puede ser utilizada como depósito de fármacos,<sup>89</sup> y su posible liberación controlada.



**Figura 1.3.3- 1.** Actividades recientes en nuestro grupo investigador

### 1.3.3.1-Reconocimiento

El reconocimiento molecular describe la unión de una molécula o ion a otra complementaria, normalmente de modo no covalente. Este tipo de asociaciones son muy habituales en la naturaleza, y son vitales en los procesos catalíticos del metabolismo, en la respuesta inmune, en la transcripción y en la replicación. Este

<sup>89</sup> Alhendawi H.M.H., Brunet E., Rodríguez-Payán E., Juanes O., Rodríguez-Ubis J.C. and Muhammad Al-Asqalany. "Surfactant-assisted intercalation of crystal violet in layered  $\gamma$ -zirconium phosphate. Dye uptake from aqueous solutions". *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, 73, 387-396.

tipo de interacción también subyace detrás de numerosas tecnologías químicas, como la separación de productos y la catálisis.

Mediante la incorporación de éteres corona (ruta A, Figura 1.3.3- 1) se forman materiales con diferentes estructuras y huecos con determinadas características funcionales lo cual le permiten al material, interactuar con determinados tipos de sustrato. Se dice entonces que se ha producido un reconocimiento molecular.

Para ello es necesario que estos sólidos tengan unas características especiales, los poros deben estar interconectados, y ser de un tamaño específico, si el tamaño del poro es exacto a la molécula que debe albergar, se puede crear un complejo altamente estable que impida la difusión dentro del material.

#### 1.3.3.1.1-Quiralidad supramolecular

Las dificultades antes mencionadas se incrementan cuando se busca el reconocimiento quiral, pues la semejanza entre los sustratos (enantiómeros en este caso) que se desean separar implica que el diseño del sólido ha de ser todavía más preciso. Existen ejemplos de soportes convencionales, como gel de sílice, donde se han incluido aminoácidos quirales, ciclodextrinas o antibióticos, y que se han desarrollado comercialmente para trabajar a escala analítica.<sup>90</sup> Las zeolitas también han sido usadas para separación de enantiómeros,<sup>91</sup> pero su rigidez no les convierte en los candidatos ideales para este fin.

Se encuentran en la bibliografía algunos ejemplos de inclusión de moléculas quirales, generalmente aminoácidos, en sólidos laminares de fosfatos

---

<sup>90</sup> Bein, T.; Yan, Y., "Molecular recognition through intercalation chemistry: immobilization of organoclays on piezoelectric devices". *Chem. Mater.*, **1993**, *5*, 905-907.

<sup>91</sup> Treacy, M.M.; Newsam, J.M., "Two new three-dimensional twelve-ring zeolite frameworks of which zeolite beta is a disordered intergrowth". *Nature*, **1988**, *332*, 249-251.

tetravalentes, tanto por intercalación,<sup>92</sup> como por unión covalente,<sup>93</sup> pero sólo algunos de estos materiales han sido empleados para separar mezclas de enantiómeros.<sup>94</sup>

Sin embargo, existen aproximaciones alternativas a la introducción directa de moléculas quirales en las láminas como puntos de reconocimiento. La inducción de asimetría puede realizarse en materiales aquirales mediante la introducción temporal de moléculas quirales. Si el material es capaz de mantener la impresión generada por la plantilla asimétrica, se habrá creado un sólido con memoria quiral. Esta técnica, que ha sido ampliamente utilizada en estructuras poliméricas,<sup>95</sup> se conoce como imprimación molecular y ha sido poco desarrollada sobre materiales organo-inorgánicos. En nuestro grupo investigador, se ha llevado a cabo (rutas B y C, Figura 1.3.3- 1)

### 1.3.3.1.2-Almacenamiento de hidrógeno

Dentro del reconocimiento molecular, el reconocimiento quiral es, quizás, lo más espectacular, en términos de requisitos estructurales. Sin embargo, otras formas de reconocimiento pueden ser tremendamente interesantes, como en este caso, el almacenamiento de hidrógeno.

---

<sup>92</sup> a) Kijima, T.; Sikikawa, Y.; Ueno, S., "Adsorption of L-asparagine and L-alanine on  $\alpha$ -zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, *43*, 849-853. b) Kijima, T.; Ueno, S., "Uptake of amino-acids by zirconium phosphate. Part 3. Intercalation of L-histidine, L-lysine, L-arginine, by  $\gamma$ -zirconium phosphate". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1986**, 61-65.

<sup>93</sup> Costantino, U.; Nocchetti, M.; Marmottini, F.; Vivani, R., "Amino acid derivatives of layered zirconium phosphates.  $\alpha$ -zirconium L-(+)-serinephosphate and zirconium L-(+)-serinephosphate phosphates". *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, *10*, 1447-1452.

<sup>94</sup> a) Mallouk, T.E.; Cao, G.; García, M.E.; Alcalá, M.; Burgess, L.F., "Chiral molecular recognition in intercalated zirconium phosphate". *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7574-7575. b) Mallouk, T.E.; García, M.E.; Naffin, J.; Deng, N., "Preparative-scale separation of enantiomers using intercalated  $\alpha$ -zirconium phosphate". *Chem. Mater.*, **1995**, *7*, 1968-1973. c) Mallouk, T.E.; Gavin, J.A.; Deng, N.; Alcalá, M., "Host-guest chemistry of a chiral cyclohexanediamine-viologen cyclophane in solution and in the solid state". *Chem. Mater.*, **1998**, *10*, 1937-1944. d) Uematsu, T.; Iwai, M.; Ichikuni, N.; Shimazu, S., "Modification of layer compounds for molecular recognition". *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1995**, *98*, 142-146.

<sup>95</sup> Selligren, B., "Imprinted polymers with memory for small molecules, proteins, or crystals". *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 1031-1037.

El hidrógeno es un vector energético muy atractivo, la liberación de energía por su parte no implica la formación de dióxido de carbono. Los principales problemas a solventar antes de poder utilizar esta forma de energía son el transporte y almacenaje seguros.

Una forma de almacenamiento de hidrógeno es la fisisorción en matrices porosas.<sup>96</sup> Como se ha mencionado antes, la fase  $\gamma$ -ZrP se presta al diseño de materiales con muy diversas características, como puede ser la formación de materiales aptos para el almacenamiento de hidrógeno.<sup>97</sup>

La unión de polifenil o polifeniletinil difosfonatos a las fases  $\alpha$  o  $\gamma$  de fosfato de zirconio nos llevó a la obtención de materiales con ultramicroporos, mediante otras reacciones de intercambio se obtienen materiales con grupos polares o no polares en los extremos de los poros (ruta F, Figura 1.3.3- 1).

Los mejores resultados se obtuvieron con el material denominado  $\alpha$ T60Li, que es la fase alfa del fosfato de zirconio con un 60% de terfenildifosfonatos conteniendo  $\text{Li}^+$  como contraiones. A 800 Torr y 77 K se podrían almacenar, en este material, el 1.7% en peso de hidrógeno.

#### *1.3.3.2-Disimetría y señalización luminosa*

Otro campo de investigación muy interesante está dirigido al diseño de sistemas moleculares capaces de aprovechar la fuerte luminiscencia de los metales lantánidos.<sup>98</sup> Para llevar a cabo estos procesos con eficiencia hay que cumplir dos condiciones de forma estricta:

1) Se necesita un cromóforo adecuado que absorba la luz y transfiera de forma eficiente la energía al metal (efecto antena).

---

<sup>96</sup> E. Brunet, C. Cerro, O. Juanes, J.C. Rodríguez-Ubis, A. Clearfield, *J. Mat. Sci.*, **2008**, 43, 1155.

<sup>97</sup> E. Brunet, H.M.H. Alhendawi, C. Cerro, M.J. Mata, O. Juanes, J.C. Rodríguez-Ubis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 6918.

<sup>98</sup> E. Brunet, O. Juanes, J.C. Rodríguez-Ubis, *Cur. Chem. Biol.*, **2007**, 1, 11.

2) La esfera de coordinación del metal debe estar libre de moléculas de agua.

Aunque la fase  $\gamma$ -ZrP no absorbe la luz visible, por lo que no resultaría útil a la hora de excitar los metales lantánidos, se presta a la intercalación en las láminas, de materiales cromóforos adecuados.

Para que la luminiscencia tenga lugar, es necesario reunir los tres componentes. Que en nuestro caso son: el metal lantánido, columnas polietilenoxa y 2,2'-bipiridilo como sensibilizador. Los resultados preliminares mostraron una fuerte luminiscencia de los metales.<sup>99</sup>

Los bisfosfonatos bis-triazolilpiridinas han sido provistos de quiralidad con el fin de comprobar si los materiales resultantes son capaces de mostrar luminiscencia de polarización circular (CPL, circularly polarized luminescence) de los lantánidos, (ruta D, Figura 1.3.3- 1). Esta propiedad rara vez se mide en estado sólido y puede ser muy importante en tecnología de la manipulación de información óptica.

### *1.3.3.3-Células solares basadas en sensibilización de colorantes*

La disposición adecuada de ciertos componentes químicos sobre una superficie puede llevar a cabo una transferencia de electrones fotoinducida.<sup>100</sup>

En este campo de investigación, también hemos conseguido que la matriz inorgánica de fosfato de zirconio juegue su papel. Para ello hemos unido a esta matriz, complejos de Ru<sup>II</sup>(bpy) como derivados fosfonatos, ya que estos complejos son bien conocidos por sus propiedades de absorción luz y de donadores electrónicos. (Ruta E, Figura 1.3.3- 1).

---

<sup>99</sup> E. Brunet, M.J. Mata, O. Juanes, J.C. Rodríguez-Ubis, *Chem. Mat.* **2004**, 16, 1517. E. Brunet, H.M.H. Alhendawi, O. Juanes, L. Jimenez, J.C. Rodríguez-Ubis *J. Mat. Chem.*, **2009**, 19, 2494.

<sup>100</sup> P.G. Hoertz, T.E. Mallouk *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 6828.

En nuestro grupo investigador, hemos sido capaces de aprovechar las propiedades de semiconductor de la sal inorgánica para hacer una célula fotovoltaica basada en ZrP, y aunque la eficiencia es aún un poco baja, es solo ocho veces menor a la obtenida con las actuales células basadas en óxido de titanio, las cuales están optimizadas.

#### *1.3.3.4-Confinamiento molecular*

El almacenamiento de fármacos en matrices moleculares podría ser una buena solución para la liberación de estos en lugares concretos del cuerpo humano. Como se verá más adelante, el objetivo de esta tesis doctoral es el estudio de este confinamiento y posteriormente el estudio de la posibilidad de la liberación controlada (ruta H, Figura 1.3.3- 1).

#### *1.3.4.-Caracterización de materiales. Técnicas de análisis*

Una de las cosas más importantes, a la hora de estudiar los derivados de  $\gamma$ -ZrP, es dominar las técnicas analíticas necesarias para describirlos y caracterizarlos correctamente. En el estudio de materiales sólidos, las técnicas analíticas son en ocasiones tan determinantes en la investigación como el diseño de los productos y la síntesis en sí. A continuación se presentan algunas de las técnicas utilizadas en el desarrollo del trabajo recogido en esta memoria.

##### *1.3.4.1-Análisis elemental*

El análisis elemental CNHS es uno de los métodos más simples para deducir la fórmula molecular del sólido intercalado o intercambiado con una molécula orgánica.

Se basa en la combustión instantánea y completa de la muestra transformándola en CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>, que son arrastrados con helio como gas portador hasta unos sensores individuales y selectivos para CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O y SO<sub>2</sub>, por celdas de infrarrojos. Estos sensores aseguran una medición libre de interferencias y rápida, al realizarse al mismo tiempo que se está produciendo la combustión. Posteriormente, se eliminan esos gases para poder medir el nitrógeno por termoconductividad diferencial.

En la Tabla 1.3.4-1 se muestran resultados de análisis elemental de un material de  $\gamma$ -ZrP intercalado a modo de ejemplo. Éste análisis es útil para corroborar la presencia de carbono y nitrógeno y útil para cuantificar la cantidad de compuesto orgánico introducido en ella.

**Tabla 1.3.4- 1.** Resultados de las medidas del análisis elemental de un material de  $\gamma$ -ZrP intercalado.

	%C	%H	%N
<b>1ª Medida</b>	31.2	5.64	1.91
<b>2ª Medida</b>	31.5	5.62	1.94

### *1.3.4.2-Difracción de rayos x de policristal*

La difracción de rayos X en polvo es, sin duda, una de las técnicas más útiles en el estudio de fosfatos de zirconio.<sup>101</sup> Sólo la fase  $\alpha$ -ZrP ha podido ser aislada como monocristal, por lo que el desarrollo de la química de estos sólidos (el ejemplo más claro es  $\gamma$ -ZrP) se ha relacionado muy estrechamente con el progreso de esta técnica. La elucidación estructural completa de un material supone un gran

---

<sup>101</sup> a) Jenkins, R.; Zinder, R.L., "Introduction to X-ray powder diffractometry". *Chemical analysis: a series of monographs on analytical chemistry and its applications*, Vol 138, John Wiley & Sons, New York, 1996. b) Clearfield, A.; Poojary, D., "Application of X-ray powder diffraction techniques to the solution of unknown crystal structures". *Acc. Chem. Res.*, 1997, 30, 414.



esfuerzo y no todos los materiales son lo suficientemente cristalinos como para ser analizados. No obstante, espectros más sencillos, como los obtenidos rutinariamente con los materiales preparados, indican las distancias interlaminares de los sólidos sintetizados, lo que ya es un dato muy valioso para evaluar las características del sólido obtenido.

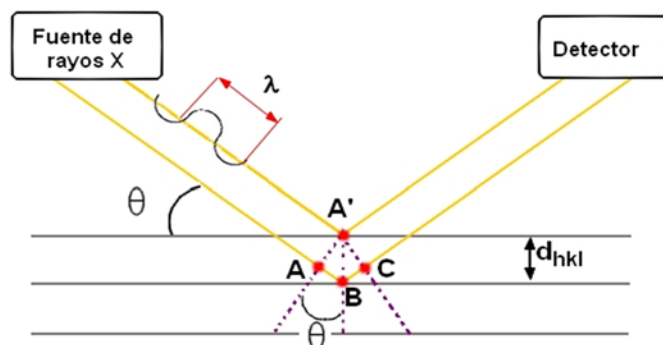
Aunque el material no cristalice como monocristal o microcristales, todo el tiempo empleado en aumentar la calidad de la muestra policristalina es bien invertido. Todos los pasos siguientes dependerán de la calidad de los datos y éstos, a su vez, dependen en gran manera de la calidad de la muestra.

Desgraciadamente, la cristalinidad de los derivados de  $\gamma$ -ZrP obtenidos en este trabajo no es suficiente como para poder determinar su estructura por difracción de rayos X en polvo.

La muestra se bombardea con rayos X (0.01 hasta 10 nanómetros de longitud de onda), así los rayos difundidos interfieren entre ellos, y la intensidad de difracción presente es máxima en tal dirección.

Los estudios realizados por W.L. Bragg sugieren que la reflexión de los rayos X puede observarse solamente cuando las condiciones de una interferencia constructiva (ondas de fase) están reunidas. Eso significa que las ondas en fase a la fuente, van a estar en fase al detector si la diferencia de distancia recorrida por los rayos cuando encuentra a un sólido debe ser igual a un múltiplo entero de la longitud de onda.

En el esquema de la Figura 1.3.4- 1 puede observarse la relación:  $AB + BC = n\lambda$  (siendo  $n$  un número entero) y como  $ABA'$  y  $BCA'$  son dos triángulos rectángulos, tenemos  $AB = BC = d_{hkl} \sin(\theta)$



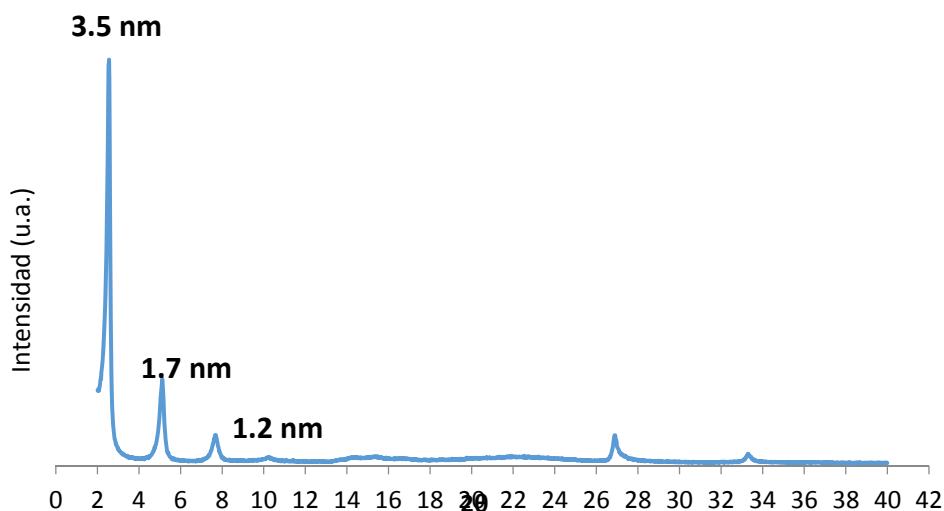
**Figura 1.3.4- 1.** Representación esquemática del principio de la difracción de Rayos X.

La mezcla de las dos relaciones da la ecuación de Bragg:

$$n \lambda = 2 d_{hkl} \sin (\theta)$$

Eso permite calcular la distancia interlaminar ( $d_{hkl}$ ) conociendo la longitud de onda ( $\lambda$ ) y el ángulo ( $\theta$ ) para la que se obtiene la máxima de intensidad.

De este modo, sólo para ciertos valores del ángulo de incidencia habrán reflexiones desde los planos paralelos y estando todas ellas en fase tendremos un intenso haz de rayos reflejados en esa dirección particular. Por supuesto, que si todos los planos fueran perfectamente reflectantes, solamente el primer plano reflejaría toda la radiación, y así, para cualquier longitud de onda tendríamos un haz reflejado. Pero cada plano refleja de  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  de la radiación incidente.



**Figura 1.3.4- 2.** Difractograma de la fase  $\gamma$ -ZrP intercalada.

En la Figura 1.3.4- 2 se muestra el difractograma típico de uno de los materiales obtenidos, en el que se representa el ángulo doble de incidencia en el eje de abscisas y en las ordenadas la intensidad de la señal. Se pueden observar los diferentes picos de intensidad correspondientes a varias reflexiones.

#### 1.3.4.3-RMN en estado sólido

La resonancia magnética nuclear (RMN) de sólidos resulta fundamental actualmente en el estudio de materiales.<sup>102</sup> Existen numerosos trabajos dentro del campo de los fosfatos laminares que utilizan esta técnica.<sup>103</sup> Cabe destacar, a pesar del tiempo transcurrido, la importancia del trabajo publicado por Clayden, que, a

<sup>102</sup> a) Ripmeester, J.A.; Ratcliffe, C.I., "Applications of Solid-State NMR spectroscopy to the study of crystalline materials", *Mathematical and Physical Sciences*, **1999**, 503. b) Davies, J.E.D.; Ripmeister J.A. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Ed.: New York, **1996**. Vol 8, Cap. 8.

<sup>103</sup> a) Morgan, K.R.; MacLachlan, D.J., "<sup>31</sup>P solid-state NMR studies of the structure of amine-intercalated  $\alpha$ -zirconium phosphate. Tritation of  $\alpha$ -zirconium phosphate with n-propylamine and n-butylamine". *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96, 3458. b) Carlino, S.; Hudson, M.J., "High-resolution solid-state magic-angle spinning nuclear magnetic resonance studies on the layered antimony hydrogen phosphate". *Solid State Ionics*, **1997**, 99, 103. c) Harris, K.D.M.; Bach-Vergés, M.; Kitchin, S.J.; Hix, G.B., "Dynamic properties of the guest molecules in the pyrazine/ $\alpha$ -zirconium phosphate intercalation compound: a multinuclear solid-state NMR study". *Chem. Mater.*, **2002**, 14, 2656.

falta de la determinación exacta de la estructura de  $\gamma$ -ZrP, planteó por primera vez la existencia de dos fosfatos con distinta coordinación en este producto.

En la RMN en estado sólido se usan muestras en polvo, esto es, muestras que contienen numerosos microcristales en diferentes orientaciones. Las interacciones nucleares de spin dependen de la orientación del cristal, por lo que se denominan anisotrópicas. Como resultado de esta dependencia, los espectros de resonancia en sólido presentan líneas muy anchas, pues cada una de las diferentes orientaciones de los microcristales genera una frecuencia diferente (y un diferente desplazamiento químico). Este ensanchamiento de las señales puede ocultar información sobre señales asignables a dos centros de muy similar desplazamiento químico. Es necesario, por tanto, aplicar técnicas que incrementen la resolución de los espectros.<sup>104</sup>

El giro de ángulo mágico (MAS, del inglés *Magic Angle Spinning*), se usa rutinariamente en la mayor parte de los espectros de RMN en estado sólido, pues elimina los efectos de la anisotropía y los efectos de acoplamientos dipolares heteronucleares. En los espectros realizados en disolución, estos efectos se observan en pocas ocasiones. El rápido giro que experimentan las moléculas en disolución proporciona una homogenización rápida del momento dipolar generado en cada molécula al aplicar el campo magnético. En el estado sólido, el giro rápido de la muestra cuando se realiza el experimento sustituye con eficacia el movimiento de las moléculas en disolución.

La polarización cruzada se utiliza habitualmente para obtener información acerca de la disposición relativa de los átomos y para observar núcleos poco activos, como  $^{13}\text{C}$ . La escasa abundancia de  $^{13}\text{C}$  implica que la proporción señal-

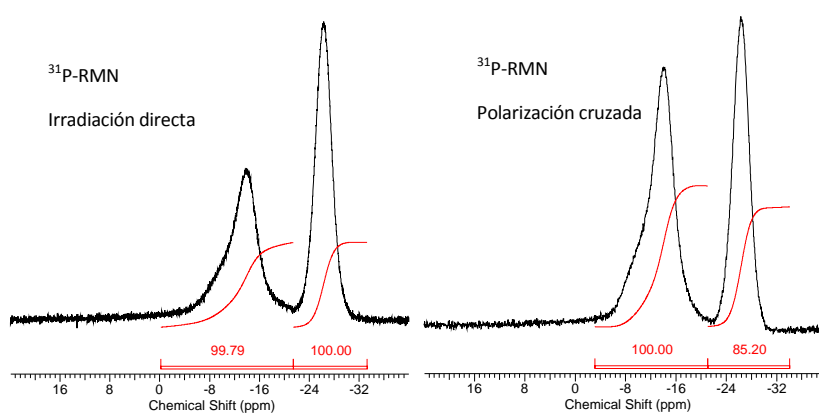
---

<sup>104</sup> Duer, M.J., editor, "Solid-State NMR spectroscopy. Principles and applications". Blackwell Science, Oxford, 2002.

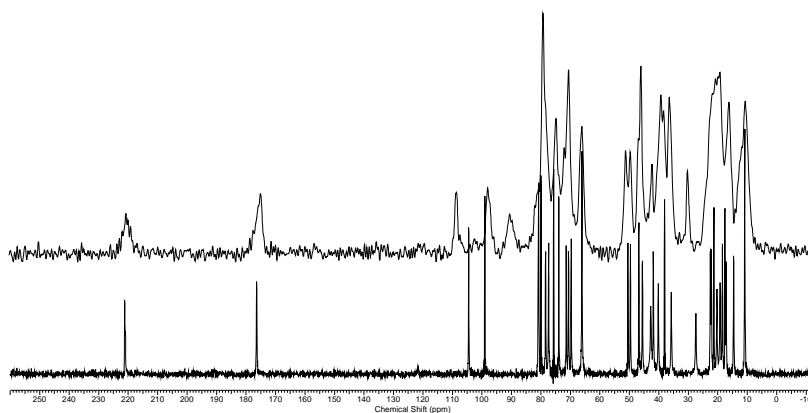
ruido es muy baja. Además, en los tiempos de relajación de los núcleos poco abundantes es muy baja, pues las interacciones dipolares homonucleares que estimulan la relajación están ausentes en la mayoría de los casos y la relajación heteronuclear es mucho menos efectiva. Esto significa en la práctica tener que dejar largos tiempos de relajación entre pulsos consecutivos, incrementando en gran medida el tiempo necesario para obtener un espectro.

En los espectros con polarización cruzada, existe una interacción dipolar entre  $^1\text{H}$  y el núcleo que se desee observar, de modo que la magnetización del átomo X se realiza a través de los protones cercanos, de modo que estos núcleos  $\text{X}\cdots\text{H}$  ven incrementada su intensidad con respecto a un espectro normal. Esto proporciona información muy valiosa sobre la orientación espacial de los átomos.

Siguiendo con una muestra del material problema anteriormente analizada mediante difracción de rayos X de polvo, se registran los espectros de resonancia magnética de fósforo y de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido. Según el análisis se haga mediante técnicas de irradiación directa o polarización cruzada, se obtienen dos espectros con distintas intensidad de las señales.



**Figura 1.3.4-3.** Espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN de sólidos de un material intercalado.

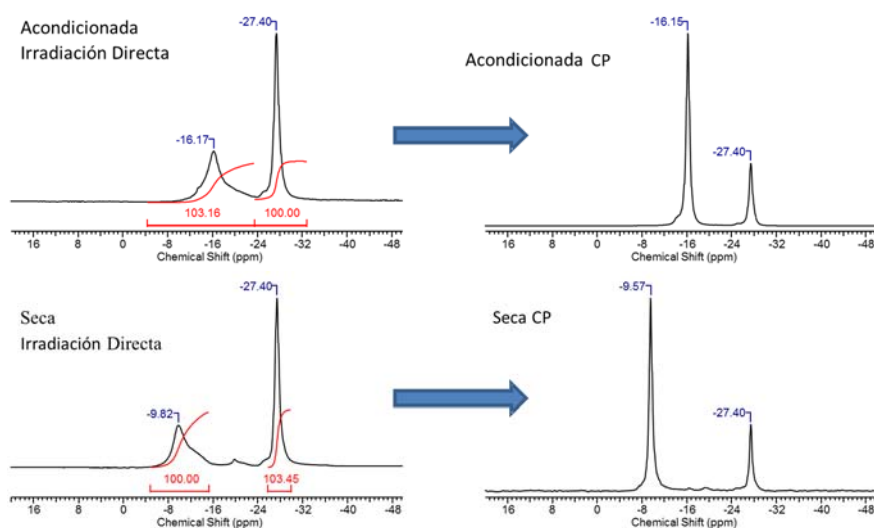


**Figura 1.3.4-4.** Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos con polarización cruzada de un material intercalado comparado con el del compuesto libre.

En ambos espectros de la Figura 1.3.4-3 se observan dos señales correspondientes a los dos tipos de fosfatos de la fase  $\gamma$ -ZrP. En los espectros de irradiación directa las señales son integrables y proporcionales a la cantidad de fosfatos a los que pertenecen. Además puede observarse cómo la señal de los fosfatos intercambiables (-14 ppm), que son los que interaccionan con las moléculas de agua, aumenta en intensidad en el espectro con polarización cruzada como era de esperar. En este caso las señales ya no son integrables ya que su intensidad no depende del átomo irradiado sino de los que se disponen en su entorno.

Como en este caso concreto el compuesto orgánico está introducido entre las láminas mediante reacciones de intercalación sólo hay dos señales de fósforo. En los casos en los que los compuestos orgánicos se introducen mediante reacciones de intercambio topotáctico la señal de los fosfatos intercambiables disminuye en la misma proporción en la que aparece una tercera señal correspondiente al fosfonato orgánico.

Por otra parte en los espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN se observan también diferencias de desplazamiento según el nivel de hidratación de los materiales. Tanto en los espectros de Irradiación directa como en los de polarización cruzada, la señal de los fosfatos intercambiables, que son los que interaccionan con las moléculas de agua, se desplaza a medida que la muestra está más hidratada.



**Figura 1.3.4- 5.** Espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN en estado sólido de la fase  $\gamma$ -ZrP mediante irradiación directa y polarización cruzada de la muestra seca y acondicionada en atmósfera de 90% de humedad relativa.

En el caso del espectro representado en la Figura 1.3.4-4, se pone de manifiesto la dificultad de obtener un espectro de alta calidad debido a la baja abundancia isotópica del carbono 13, y los tiempos de relajación, que hacen que las señales aumenten en anchura y disminuya su resolución, en cualquier caso podemos comprobar, a la vista del resultado, que el material orgánico está confinado entre las láminas.

### 1.3.4.4-Modelización molecular

Una de las grandes ventajas que presenta el  $\gamma$ -ZrP como base para la preparación de materiales supramoleculares es que la matriz inorgánica permanece casi inalterada tras las reacciones de intercalación e intercambio. Dada la imposibilidad de determinar exactamente su estructura por la técnica de difracción de rayos X en la mayor parte de los casos, la modelización molecular permite estudiar con detenimiento los materiales obtenidos, comprendiendo su comportamiento y estructura de un modo muy aproximado.<sup>105</sup>

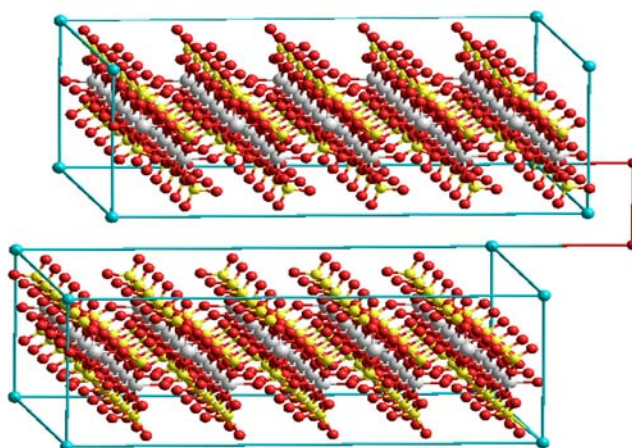
La modelización molecular alude a la generación, manipulación y/o representación de estructuras moleculares reales y sus propiedades físico-químicas asociadas.<sup>106</sup> La aplicación de esta técnica en Química de Materiales ha sido empleada desde hace tiempo. Sin embargo, esta metodología no se ha generalizado hasta hace relativamente poco, cuando el avance de la tecnología y el abaratamiento de los precios de los ordenadores lo han hecho posible. El objetivo de la modelización molecular de un material es predecir su estructura para, a partir de ella, poder inferir sus propiedades o explicar los datos obtenidos en las medidas experimentales.

---

<sup>105</sup> a) Alberti G.; Grassi A.; Lombardo G.M.; Pappalardo G.; Vivani R., "Derivation of force field parameters, and force field and quantum mechanical studies of layered  $\alpha$  and  $\gamma$ -zirconium phosphates". *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 4249. b) Alberti G.; Lombardo G.M.; Pappalardo G.C.; Vivani R., "Modeling and analysis of the X-ray powder diffraction structure of  $\gamma$ -zirconium phosphates pillared with butyl chains through molecular dynamics simulations". *Chem. Mater.*, **2002**, *14*, 295. c) Amicangelo J.C.; Rosenthal G.L.; Leenstra W.R., "Molecular modeling of interlayer catalytic sites for aniline polymerization in a zirconium mixed phosphonate phosphate". *Chem. Mater.*, **2003**, *15*, 390.

<sup>106</sup> a) Young D., "Computational Chemistry. A practical guide for applying techniques to real world problems". Wiley Interscience, John Wiley & Sons, New York, **2001**. b) Tse J.S. "Molecular modelling and related computational techniques". *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 8, Cap. 15, Davies, J.E.D.; Ripmeister, J.A., editores, Pergamon Press, New York, **1996**.





**Figura 1.3.4- 6.** Modelo molecular de dos láminas de fase  $\gamma$ -ZrP.

En nuestro caso concreto, se utilizó el programa Hyperchem, que permite dibujar moléculas y rotarlas en el espacio. Además, se pueden calcular distancias, ángulos de enlace y energías y optimizar la geometría de la molécula en el estado de mínima energía mediante diversos métodos de cálculo, tanto de mecánica clásica como mecanocuánticos.

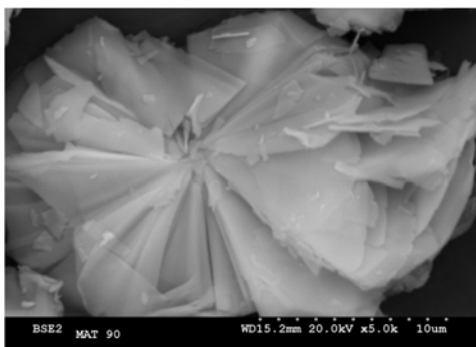
En una primera aproximación se optimiza la geometría del compuesto o molécula que luego se introduce entre un modelo laminar ya preparado y se calcula el estado de mínima energía del material.

#### *1.3.4.5-Microscopía electrónica de barrido*

El microscopio electrónico de barrido (MEB) es un instrumento que permite la observación y caracterización de materiales inorgánicos y orgánicos por el estudio de superficies. A partir de él se producen distintos tipos de señal que se generan desde la muestra y se utilizan para examinar muchas de sus características.

En el analizador por dispersión de energía de rayos X la radiación utilizada son los rayos X característicos que emite la muestra como resultado del bombardeo

de electrones. El análisis de esta radiación proporciona una información analítica sobre la composición del total o de zonas de la muestra de hasta unas cuantas micras de diámetro.



**Figura 1.3.4- 7.** Imagen MEB de la fase  $\gamma$ -ZrP.

La preparación de las muestras consiste en la deposición sobre un portamuestras especial con una superficie de polímero adherente. Posteriormente se procede a la metalación de las muestras con oro para evitar su recalentamiento tras el bombardeo de electrones y aportarle propiedades conductoras a la muestra. La cantidad de muestra necesaria no excede los 10 mg pero no se recupera el material debido a la metalación. Después del proceso de metalación se hace un barrido con un haz de electrones acelerados que viajan a través de un cañón. Por último un detector mide la cantidad de electrones enviados que arroja la intensidad de la zona de muestra, mostrando figuras en tres dimensiones.

La microscopía electrónica de barrido sirve para ver la disposición y estructura del material a un nivel prácticamente imperceptible para el ojo humano. En la Figura 1.3.4- 7 puede observarse la fase  $\gamma$ -ZrP nativa a partir de la cual se prepararán todos los materiales. El registro de las imágenes de los materiales preparados con ella permitirá observar si el material mantiene la disposición laminar.

#### 1.3.4.6-Análisis térmico

Los análisis térmicos consisten en el estudio de la evolución de las propiedades de una muestra o compuesto cuando es sometida a un calentamiento a alta temperatura de forma controlada. La descomposición térmica de los materiales aporta información muy interesante sobre su estructura y el comportamiento y estabilidad de las moléculas en su interior.

En los fosfatos de zirconio hay algunos estudios basándose en esta técnica<sup>107</sup> y la mayor parte de estos estudios presentan el análisis térmico de los materiales descritos como una valiosa fuente de información.

La termogravimetría mide la cantidad y la velocidad del cambio de peso de una muestra en función de la temperatura y/o del tiempo en una atmósfera controlada. De manera general, permite realizar medidas para determinar la composición de los materiales y predecir su estabilidad a temperaturas de hasta 1000°C. Esta técnica puede caracterizar materiales que presentan pérdida o ganancia de peso debido a la descomposición, oxidación o deshidratación.

En la Figura 1.3.4- 8 se observa el análisis termogravimétrico de un material intercalado. Estos análisis suelen realizarse hasta 600°C normalmente, temperatura suficientemente alta para asegurar la estabilidad de los materiales preparados con este soporte, pero pueden llevarse a cabo a temperaturas mucho más altas.

---

<sup>107</sup> a) Szirtes, L.; Rajeh, A.O., "Thermal decomposition of organic derivatives or crystalline zirconium phosphate". *J. Therm. Anal.*, **1991**, *37*, 557-564. b) Szirtes, L.; Rajeh, A.O., "Thermal decomposition of organic derivatives of crystalline zirconium phosphate. III. Thermal decomposition of diethylene glycol, benzyl alcohol and benzylamine intercalates of zirconium phosphate". *J. Therm. Anal.*, **1991**, *37*, 777-786. c) Szirtes, L.; Szeleczky, A.M.; Rajeh, A.O.; Shakshooki, S.K., "Thermoanalytical investigations of several layered zirconium salts and their derivatives". *J. Therm. Anal.*, **1998**, *53*, 905-921.

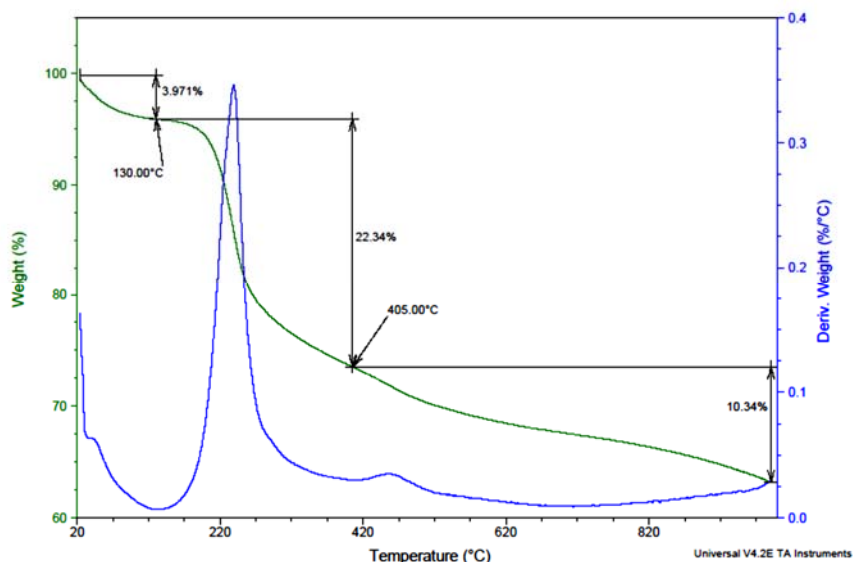


Figura 1.3.4- 8. TGA representativo de un material intercalado.

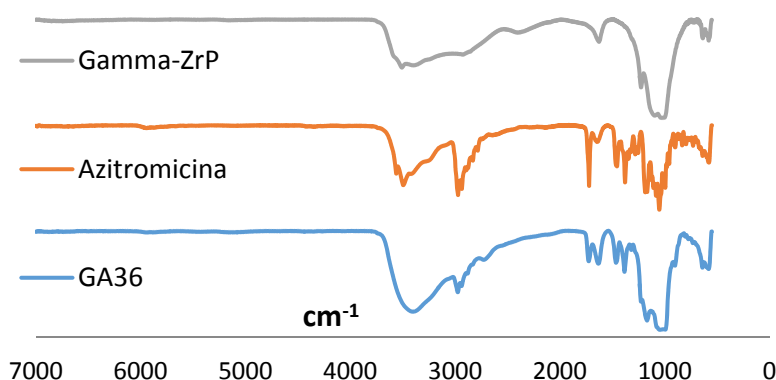
#### 1.3.4.7-Infrarrojo

La espectroscopía infrarroja se basa en el estudio de la interacción de la radiación electromagnética, en el rango del espectro del Infrarrojo (IR), con la materia.

Dependiendo del rango de energía utilizada, la interacción será diferente, al absorber la radiación IR las moléculas pueden cambiar su estado de energía vibracional y rotacional, en los casos de muestras sólidas, se suelen tener en cuenta los cambios en la energía vibracional, lo que hace posible la caracterización de los grupos funcionales principales.

Una de las aplicaciones de esta técnica es el estudio de superficies sólidas.

En la Figura 1.3.4- 9 se muestra un espectro de IR entre 7000 y 550  $\text{cm}^{-1}$  de la fase  $\gamma$ -ZrP, la Azitromicina libre, y un material intercalado con un 36% de Azitromicina (**GA<sub>36</sub>**).



**Figura 1.3.4- 9.** Espectros de IR medidos de un material intercalado con Azitromicina **GA<sub>36</sub>**, la fase  $\gamma$ -ZrP de partida y la Azitromicina libre.

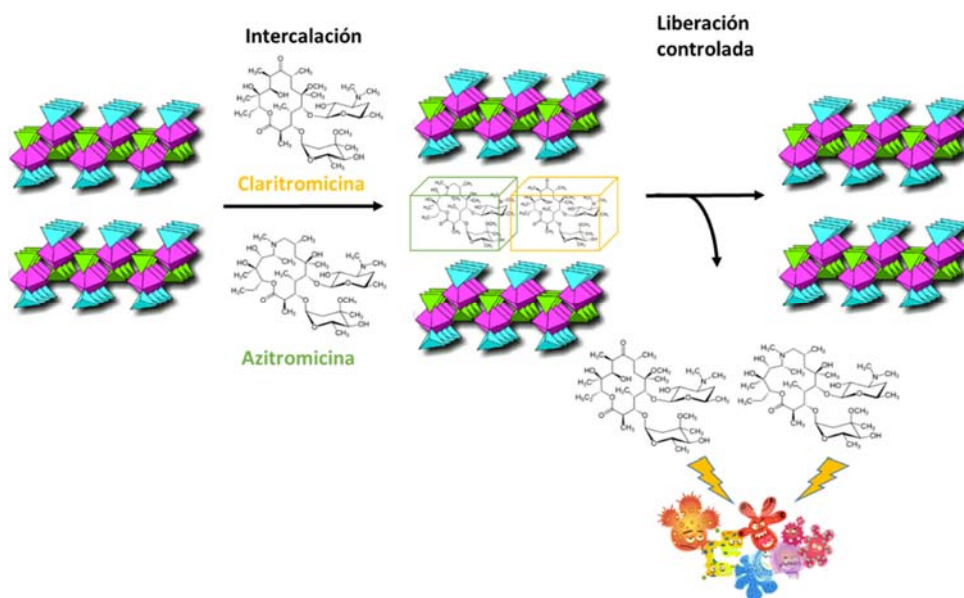
Una vez realizados todos los análisis puede hacerse un estudio del material preparado en base a todos los datos obtenidos. En primer lugar, el difractograma de Rayos X da una idea de la distancia interlaminar del material. Este valor, sustancialmente mayor al de la fase  $\gamma$ -ZrP de partida, sirve para corroborar que el compuesto orgánico se dispone entre las láminas de la matriz. Este análisis además verifica si la distancia es suficientemente grande como para que el antibiótico esté dentro de las láminas. Estos datos pueden ser apoyados con las técnicas de modelización molecular, que al minimizar la energía, representa un modelo cuya distancia interlaminar debería corresponderse con los datos obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo. Por otra parte, el análisis elemental es válido para cuantificar la cantidad de materia orgánica que tiene el material, esto puede ser corroborado con los datos de pérdida de masa en un análisis termogravimétrico, y en ocasiones, y como veremos más adelante, mediante el análisis exhaustivo de los espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido.



## 2.-OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el estudio del comportamiento y de la capacidad de los materiales inorgánicos laminares basados en fosfato de zirconio, para la inclusión y conservación de medicamentos en ella, y posteriormente la posibilidad de utilizar estos materiales como dispositivos de liberación controlada de los mismos.

Más concretamente, el objetivo se plantea con la inclusión de antibióticos tipo macrólido, que poseen grupos amino en su estructura como son la Claritromicina y la Azitromicina (Figura 2- 1) y en el diseño de diversos métodos para la liberación de los mismos.



**Figura 2- 1.** Representación esquemática de los objetivos más generales a desarrollar.

Para llevar a cabo este objetivo general, es necesario organizarlo en diversos apartados.

- I. Preparación de la fase  $\gamma$ -ZrP, matriz inorgánica en la que se basarán en conjunto de los materiales y el estudio de la síntesis en condiciones de microondas.
  - a. Modificación de la fase  $\gamma$ -ZrP mediante el intercambio parcial de los grupos ácido fosfórico. De este modo conseguimos neutralizar de manera selectiva una serie de posiciones ácidas, disminuyendo la reactividad de las láminas frente a los grupos básicos y modificando las características de la región interlaminar. Se utilizarán los ácidos metil, fenil, tridecafluorooctil fosfónico y la fosfomicina sódica para este fin.
  - b. Caracterización de los materiales sintetizados. Para ello, es necesario el uso de técnicas poco comunes en el mundo de la química orgánica pero muy habituales en el mundo de los materiales, como la difracción de RX policristal, análisis químico elemental, resonancia magnética nuclear en estado sólido, etc. Mediante el uso de técnicas de modelización molecular podremos dar forma a los resultados experimentales.
- II. Intercalación de los derivados macrólidos Claritromicina y Azitromicina en la fase  $\gamma$ -ZrP, estudio de la capacidad de almacenaje de éste material. Para cumplir este objetivo será necesario poner a punto la reacción de intercalación con los dos materiales. Adicionalmente se llevará a cabo el mismo estudio en condiciones de microondas con el fin de optimizar las reacciones.



- III. Intercalación de los antibióticos en la fase  $\gamma$ -ZrP modificada y comparación de la reactividad de ambas macrólidas frente a la variación de la región interlaminar.
- IV. Caracterización de los materiales obtenidos con ambos antibióticos mediante las técnicas habituales en el estudio de materiales órgano-inorgánicos como la difracción de RX de polvo, la resonancia magnética nuclear en estado sólido, el análisis elemental, etc.
- V. Estudio de la reacción de desintercalación de ambos antibióticos desde los materiales sintetizados a partir de la fase gamma nativa y de la fase gamma parcialmente modificada con el fin de poder emplearlos como dispositivos de liberación controlada.
  - a. Se estudiarán los patrones de liberación en varios medios de reacción y mediante varios métodos de liberación *in vitro*.
  - b. Se pondrá a punto una metodología de análisis basada en medidas de rotación óptica de las disoluciones obtenidas tras la liberación.
  - c. Mediante el estudio de las cinéticas de reacción, podremos obtener una información crucial en cuanto a los mecanismos inductores de la desintercalación, obteniendo así las herramientas adecuadas para conseguir un control de la liberación, lo que nos ofrecerá una enorme versatilidad frete al uso de estos materiales.



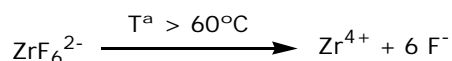
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: INTERCALACIÓN



### 3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1.-Síntesis de fosfato de zirconio

La fase gamma del fosfato de zirconio se prepara a partir de  $\text{ZrOCl}_2$ , HF e hidrogenofosfato sódico o amónico.<sup>108</sup> El HF en presencia de Zr forma el complejo hexafluorozirconato, estable a temperatura ambiente, pero que descompone lentamente con temperaturas superiores a  $60^\circ\text{C}$  (Esquema 3.1-1). La lenta liberación de iones  $\text{Zr}^{4+}$ , en presencia de la sal amónica, favorece la precipitación homogénea del material y la formación de estructuras microcristalinas de  $\text{ZrPO}_4(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$  como la mostrada en la Figura 3.1-1.<sup>109</sup>

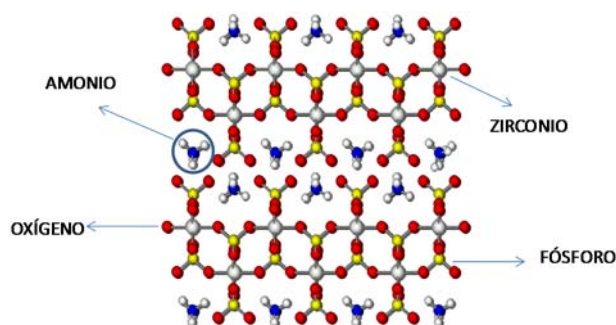


**Esquema 3.1-1.** Descomposición del hexafluorozirconato a temperaturas superiores a  $60^\circ\text{C}$ .

Para poder trabajar con la fase gamma de ZrP es necesario remplazar los iones amonio por hidrógeno ya que los primeros son como un pegamento que mantiene las láminas inorgánicas en íntimo contacto e impiden el acceso de otras especies a la región interlaminar. Para lograr el intercambio  $\text{NH}_4^+ / \text{H}^+$  es necesario tratar la sal  $\text{ZrPO}_4(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$  con HCl (ver parte experimental). La difusión de los protones en la región interlaminar es muy lenta y el protocolo experimental resulta largo y tedioso (aproximadamente 40 h).

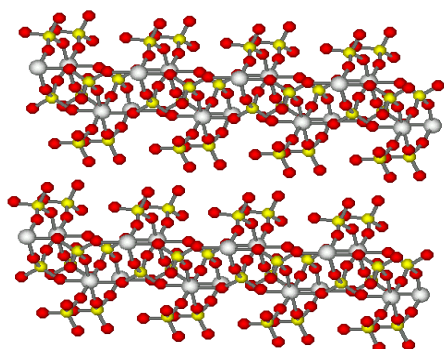
<sup>108</sup> a) Alberti, G.; Bernasconi, M.G.; Casciola, M., "Preparation of  $\gamma$ -Zirconium phosphate microcrystals with high degree of crystallinity and proton conductivity of their hydrogen and ammonium forms". *React. Polym.*, **1989**, 11, 245. b) Clearfield, A.; Blessing, R.H.; Stynes, J.A., "New crystalline phases of zirconium phosphate possessing ion-exchange properties". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1968**, 30, 2249.

<sup>109</sup> Clearfield, A.; Poojary, D.M.; Zhang, B.; Dong, Y.; Peng, G., "X-ray powder structure of monoammonium-exchanged phase of  $\gamma$ -Zirconium phosphate,  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$ ". *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 13616.



**Figura 3.1-1.** Estructura determinada por Clearfield para  $\text{ZrPO}_4(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$

En definitiva, la fase  $\gamma$ -ZrP (Figura 3.1-2) se obtiene en cantidades del orden de las decenas de gramos, después de un lento proceso hidrotermal a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 días y de un concienzudo y tedioso tratamiento ácido (casi 2 días), con un rendimiento global aproximado del 50%. El producto final se caracteriza mediante análisis elemental (ausencia de nitrógeno),  $^{31}\text{P}$ -MAS-RMN en estado sólido (Figura 3.1-3) y difracción de rayos X (Figura 3.1-4).



**Figura 3.1-2.** Modelo molecular de dos capas consecutivas de la fase  $\gamma$  de fosfato de zirconio ( $\gamma$ -ZrP). Hay dos moléculas de agua por átomo de Zr en la región interlaminar que se han omitido para aumentar la claridad del modelo.

El espectro de  $^{31}\text{P}$ -MAS-RMN muestra dos picos a  $\delta = -9.7$  ppm (fosfato de la superficie de la lámina) y  $\delta = -27.6$  ppm (fosfato interno).<sup>110</sup> La señal más desapantallada puede variar su desplazamiento químico o desdoblarse en varias dependiendo del grado de hidratación del  $\gamma$ -ZrP.

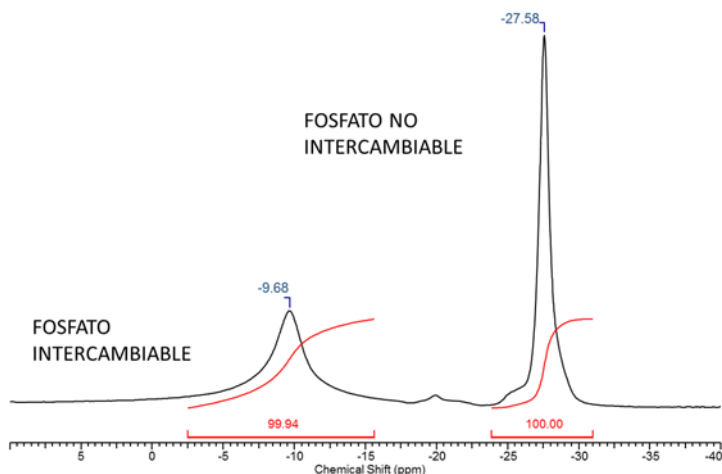


Figura 3.1-3. Espectro de  $^{31}\text{P}$ -MAS-RMN de  $\gamma$ -ZrP.

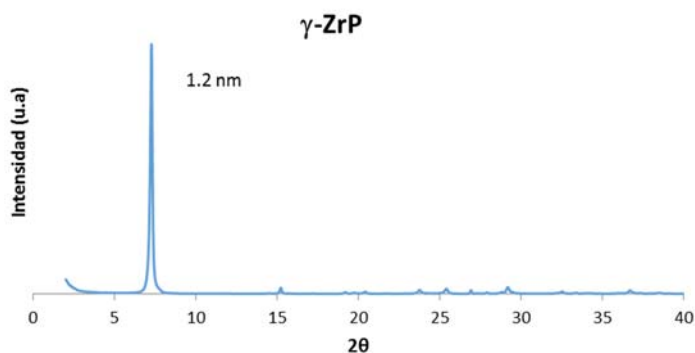


Figura 3.1- 4. Difractograma de Rayos X de polvo de  $\gamma$ -ZrP.

<sup>110</sup> Clayden, N.J., "Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopic study of  $\gamma$ -Zirconium phosphate". *J. Chem. Dalton Trans.*, 1987, 1877.

En el difractograma de rayos X de polvo de  $\gamma$ -ZrP se observa una señal intensa a  $2\theta = 7.22$  que corresponde a la distancia de 1.2 nm que es la que presentan entre si las láminas de la sal inorgánica.

### 3.1.1.-Utilización de microondas

#### Preparación de fase $\gamma$ -ZrP en el microondas:

Sorprendentemente no hay precedentes en la bibliografía sobre la síntesis de fases laminares de fosfato de zirconio utilizando la irradiación de microondas (MO), a pesar de que esta técnica de calefacción parece estar especialmente indicada en el caso de las reacciones hidrotermales. Si esto fuera posible, se aumentaría de manera considerable las eficiencias energética y temporal del proceso.<sup>111</sup>

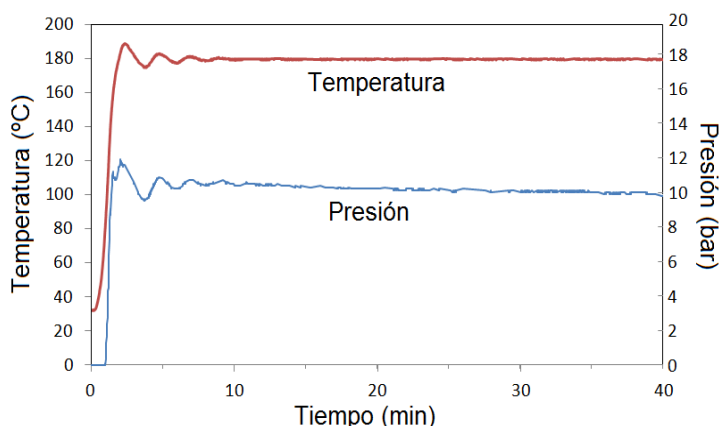
**Tabla 3.1- 1** Conversión de tiempos y temperaturas en el microondas.

Temp	Tiempos de reacción									
20	1	2	4	6	8	12	24	48	96	172
30	30	1	2	3	4	6	12	24	48	86
40	15	30	1	1.5	2	3	6	12	24	43
50	8	15	30	45	1	2	3	6	12	22
60	4	8	15	23	30	45	1.5	3	6	11
70	2	4	8	11	15	23	45	1.5	3	5
80	56	2	4	6	8	11	23	45	1.5	3
90	28	56	2	3	4	6	11	23	45	11
100	14	28	56	1.4	2	3	6	11	23	40
110	7	14	28	42	56	1.4	3	6	11	20
120	4	7	14	21	28	42	1.4	3	6	10
130	2	4	7	11	14	21	42	1.4	3	5
140	53	2	4	5	7	11	21	42	1.4	3
150	26	53	2	3	4	5	11	21	42	1
160	13	26	53	1	2	3	5	11	21	38
170	7	13	26	40	53	1	3	5	11	19
180	3	7	13	20	26	40	1	3	5	9
190	1.6	3	7	10	13	20	40	1	3	5
200	49	1.6	3	5	7	10	20	40	1	2
210	25	49	2	2	3	5	10	20	40	1
220	12	25	49	1	1.6	2	5	10	20	35
230	6	12	25	37	49	1	2	5	10	18
240	3	6	12	19	25	37	1	2	5	9
250	2	319	6	9	12	19	37	1	2	4

<sup>111</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30. By permission of Oxford University Press.



La Tabla 3.1- 1, de tiempos y temperaturas, basada en la ecuación de Arrhenius, permite convertir las condiciones convencionales (100°C, 3 días) en un calentamiento a 180°C durante 40 min con MO. Estos parámetros son muy razonables en tiempo y la temperatura produce una presión en el vial (20 mL) aproximadamente mitad de la máxima (20 bar) recomendada por el fabricante del aparato (Figura 3.1-5).



**Figura 3.1-5.** Curvas de presión y temperatura observadas en el equipo de MO durante la reacción de formación de  $\text{ZrPO}_4(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$ .

La Tabla 3.1- 2 resume los resultados de las 5 reacciones llevadas a cabo en las diversas condiciones especificadas. Lo primero que salta a la vista es el rendimiento de sólido obtenido, que es prácticamente el doble cuando se utiliza MO. La calidad de la fase  $\gamma$ -ZrP obtenida con MO es excelente como lo muestran los espectros de difracción de rayos X (Figura 3.1- 6) y de  $^{31}\text{P}$ -MAS-RMN en estado sólido (Figura 3.1- 7). La comparación entre los espectros de difracción de rayos X de las fases  $\gamma$ -ZrP obtenidas en condiciones de estufa convencional y de MO (Figura 3.1- 8) sugiere que éste último presenta un grado de cristalinidad mayor al ser las señales más intensas.

En conclusión, la fase  $\gamma$ -ZrP se puede preparar con un elevado grado de pureza mediante irradiación MO. Sin embargo, hay que hacer notar que en nuestro

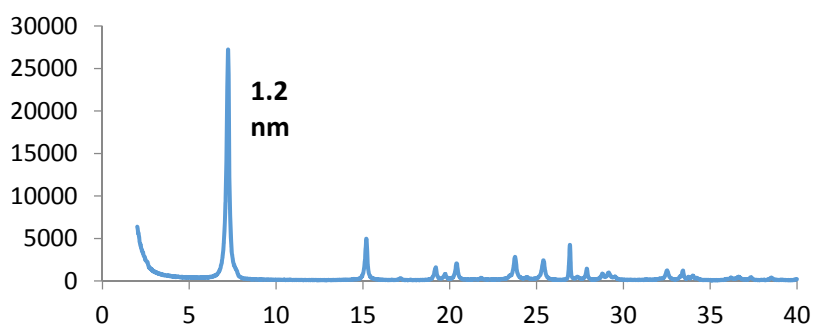
equipo (Biotage initiator 2.5) la reacción con MO sólo puede llevarse a cabo a una escala 100 veces menor (20 mL) que en la estufa convencional (2 L). Por tanto, para la obtención de 9.5 g de  $\gamma$ -ZrP, que es la cantidad obtenida en la escala de 2 L, se necesitaría repetir la reacción con MO unas 25 veces (ver Tabla 3.1- 2, 9500 mg / 375 mg = 25.3). El tiempo total para repetir las reacciones con MO (podría llevarse a cabo de forma automatizada con un accesorio robotizado de cambio de muestras) sería de unas 17 h, lo que ya compara muy favorablemente con las 72 h que se necesitan en la estufa convencional.

**Tabla 3.1- 2.** Comparación de los resultados de las distintas reacciones de preparación de  $\gamma$ -ZrP (ver texto).

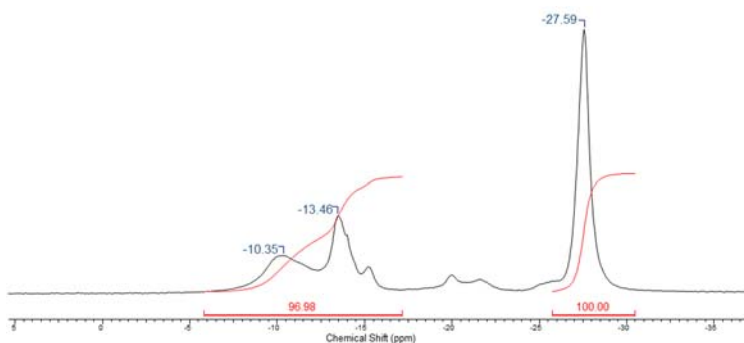
Parámetros y métodos	Reacción sin MO	Reacciones con MO				
		1	2	3	4	5
<b>ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (mg)<sup>a</sup></b>	21660	217	217	433	433	433
<b>Síntesis<sup>b</sup></b>	A	B	B	B	B	C
<b>Intercambio NH<sub>4</sub><sup>+</sup> / H<sup>+</sup><sup>c</sup></b>	D	D	D	D	E	E
<b>Rendimiento final (mg)</b>	9500 (45%)	170 (80%)	172 (80%)	381 (89%)	369 (86%)	395 (92%)
<b>RX forma ácida (Å)</b>	12.15	12.17	12.32	12.26	12.20	12.18
<b>%N forma ácida</b>	0.02	0.09	0.06	0.10	0.03	0.02

<sup>a</sup> Cantidad inicial de ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O presente en la mezcla de reacción (capacidad total: 2 L sin MO y 20 mL con MO). <sup>b</sup> A: 72 horas a 100°C; B: 40 minutos a 180°C; C: 20 minutos a 180°C. <sup>c</sup> D: 36 horas a 25°C con HCl 1N y 5 veces durante 30 minutos a 25°C con HCl 0.01N; E: 17 minutos a 90°C con HCl 1N y 5 veces durante 45 segundos a 70°C con HCl 0.01N

Pero además hay que resaltar que el proceso de intercambio  $\text{NH}_4^+ / \text{H}^+$ , que en condiciones sin MO requiere unas 39 h, también lo hemos llevado a cabo en condiciones MO durante unos 20 min a  $70^\circ\text{C}$  (Tabla 3.1- 2, reacciones 4 y 5;  $20 \text{ min} \times 25 = 8 \text{ h}$ ). Por tanto, la fabricación de unos 10 g de  $\gamma\text{-ZrP}$  sin MO requieren unas 120 h, mientras que con MO el tiempo se reduce a aproximadamente 30 h (Figura 3.1- 8). El ahorro de tiempo es considerable pero lo es más aún el ahorro de energía, porque los procesos de calentamiento en el horno de MO son varios órdenes de magnitud más eficientes que en una estufa convencional.



**Figura 3.1- 6.** Difractograma de rayos X representativo de la fase  $\gamma\text{-ZrP}$  preparada e hidrolizada mediante microondas (Reacción 4 de la Tabla 3.1- 2).

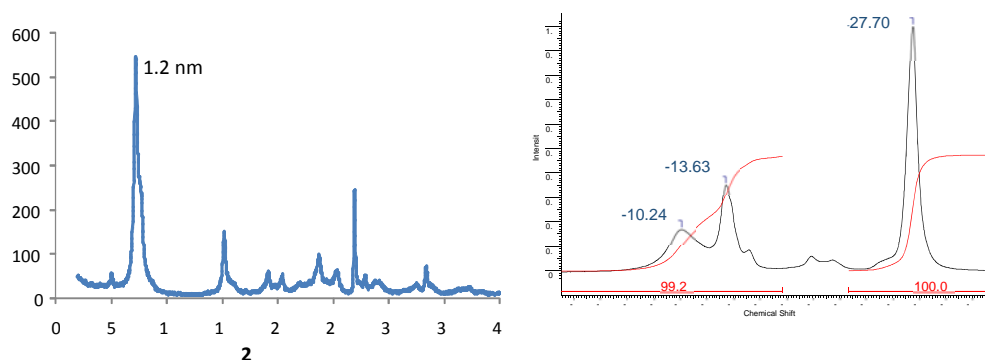


**Figura 3.1- 7.** Espectro representativo de  $\text{MAS}^{31}\text{P}$ -RMN de  $\gamma\text{-ZrP}$  preparada e hidrolizada mediante microondas (Reacción 4 de la Tabla 3.1- 2).



**Figura 3.1- 8.** Comparación entre los resultados de la síntesis de la fase  $\gamma$ -ZrP en condiciones convencionales y mediante el uso del microondas.

En el último experimento de este ensayo (E5), se preparó la fase  $\gamma$ -ZrP en el microondas reduciendo el tiempo de reacción a la mitad. Posteriormente se llevaron a cabo los procesos de hidrólisis también en el microondas. Tras el análisis de su difractograma y datos de análisis elemental y  $^{31}\text{P}$ -RMN se observó que era posible obtener una  $\gamma$ -ZrP con unas características prácticamente idénticas a las obtenidas en el ensayo previo (Ensayo 4, Tabla 3.1- 2) en un tiempo mucho menor. Esto nos hizo valorar la cristalinidad del material frente a la rapidez en la síntesis, un aumento en el rendimiento y el ahorro económico.

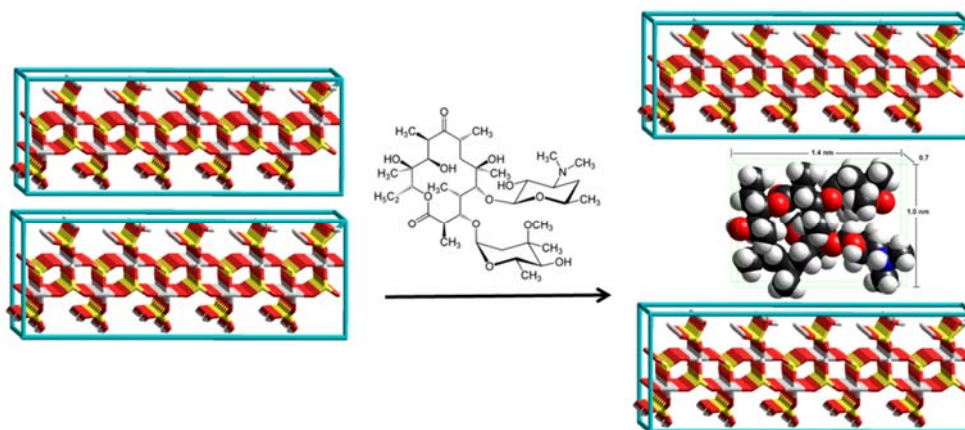


**Figura 3.1- 9.** Difractograma de RX y Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN representativos del Ensayo 5 Tabla 3.1- 2.

### 3.2.-Intercalación de derivados de Eritromicina en fosfato de zirconio

El Objetivo principal que nos planteamos en esta tesis doctoral, fue la inclusión de Claritromicina y Azitromicina en la fase  $\gamma$ -ZrP para el estudio del comportamiento tanto de los antibióticos, como de la matriz inorgánica frente a la reacción de intercalación.

Como hemos comentado anteriormente, los fosfatos de la superficie de las láminas de  $\gamma$ -ZrP tienen dos grupos OH ácidos orientados hacia la región interlaminar y pueden reaccionar con compuestos básicos, quedando éstos confinados dentro de la sal inorgánica. El grupo  $\text{NMe}_2$  de cualquiera de los dos derivados de Eritromicina que estamos utilizando en el presente estudio, podría servir para este propósito.



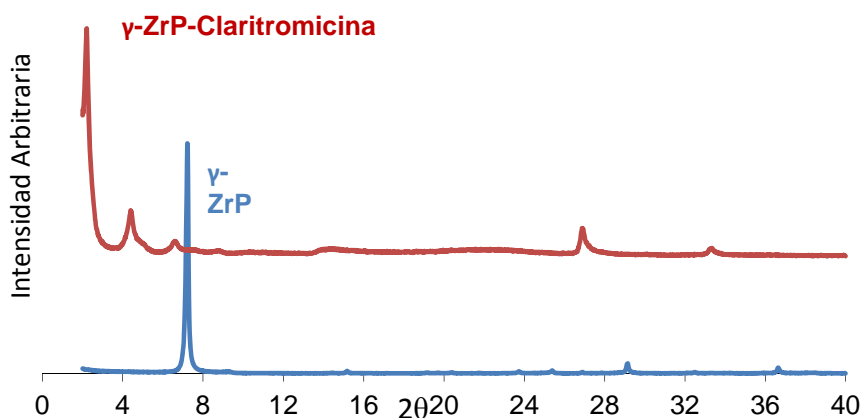
**Figura 3.2- 1.** Esquema de la reacción de intercalación de la Claritromicina en  $\gamma$ -ZrP

La reacción de intercalación se realiza añadiendo una disolución de macrólida en una mezcla 4:1 acetona: agua sobre una suspensión de  $\gamma$ -ZrP en la

misma mezcla previamente exfoliada.<sup>112</sup> La mezcla se mantiene a 80°C durante 15 horas.

El sólido resultante se separa por centrifugación y se lava con acetona sucesivas veces. El sólido lavado se seca en una estufa a 100°C y se acondiciona durante dos días en un desecador con BaCl que proporciona un 90% de humedad. De este modo se obtiene un material de  $\gamma$ -ZrP intercalado que se estudia mediante difracción de RX policristal (Figura 3.2-2) de donde obtenemos la distancia interlaminar del material.

La manera de determinar la cantidad de compuesto intercalado es mediante el análisis elemental, del cual obtenemos el % de C, H y N en el material y así una fórmula molecular.



**Figura 3.2-2:** Difractogramas de un material intercalado(arriba) comparado con el  $\gamma$ -ZrP de partida (abajo)

<sup>112</sup> La exfoliación se lleva a cabo mediante la calefacción de la suspensión de ZrP en agua:acetona 1:1 durante al menos 20 minutos a 80°C hasta la completa formación de la dispersión coloidal.

### 3.2.1.-Claritromicina

Para lograr la intercalación de Claritromicina, se sigue el método especificado en el apartado 3.2, utilizando proporciones de antibiótico comprendidas entre 0.1 y 5 equivalentes por átomo de Zirconio. En la Tabla 3.2.1- 1 se muestran los resultados experimentales de análisis elemental, la fórmula molecular calculada a partir de ellos, y los valores del ángulo  $2\theta$  de las reflexiones, primaria, secundaria y terciaria de la difracción de RX de polvo, junto con la distancia interlaminar obtenida a partir de éstos (apartado 1.3.4.2).

**Tabla 3.2.1- 1.** Resultados de la caracterización de los materiales obtenidos por intercalación de Claritromicina en  $\gamma$ -ZrP

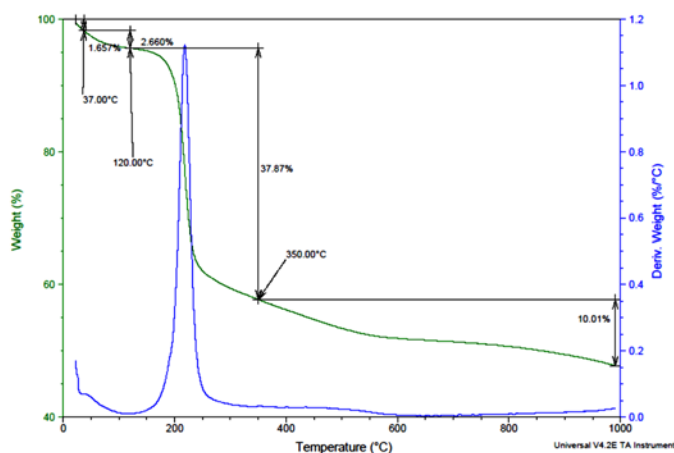
Material <sup>1</sup>	Relación molar inicial C/ $\gamma$ -ZrP	Rayos x de polvo				Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>3</sup>
		$2\theta$ -1	$2\theta$ -2	$2\theta$ -3	distancia interlaminar (nm) <sup>2</sup>	%C	%H	%N	x
GC <sub>5</sub>	0.1	3.69	7.44	11.8	2.34	7.1 (6.8)	2.4 (2.2)	0.5 (0.2)	0.05
GC <sub>11</sub>	0.2	3.11	5.91	-	2.93	12.8 (13.0)	3.1 (3.1)	0.6 (0.4)	0.11
GC <sub>21</sub>	0.4	2.94	5.87	8.77	3.00	21.0 (20.9)	4.1 (4.1)	0.9 (0.7)	0.21
GC <sub>31</sub>	0.5	2.64	5.20	7.88	3.38	26.4 (26.5)	4.8 (4.8)	1.1 (0.8)	0.31
GC <sub>32</sub>	0.6	2.47	5.04	7.86	3.47	27.1 (27.0)	4.9 (4.9)	1.2 (0.9)	0.32
GC <sub>36</sub>	0.8	2.27	4.50	6.77	3.90	28.8 (29.0)	5.2 (5.1)	1.2 (0.9)	0.36
GC <sub>38</sub>	1.0	2.21	4.40	6.59	4.01	29.3 (29.6)	5.3 (5.2)	1.2 (0.9)	0.38
GC <sub>39</sub>	1.5	2.60	5.20	7.80	3.41	29.7 (30.0)	5.2 (5.2)	1.1 (0.9)	0.39
GC <sub>43</sub>	3.0	2.21	4.44	6.77	3.95	31.4 (31.5)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.43
GC <sub>40</sub>	5.0	2.32	4.75	7.20	3.73	30.3 (30.4)	5.3 (5.3)	1.1 (0.9)	0.40

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -ZrP; C = Claritromicina; el subíndice indica el nivel de intercalación de Claritromicina en % respecto de 100 átomos de zirconio. <sup>2</sup>Distancia interlaminar media obtenida a partir de los valores de las reflexiones obtenidas <sup>3</sup>  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_x(\text{H}_2\text{O})$

La Tabla 3.2.1- 1 nos muestra cómo al ir aumentando los equivalentes de Claritromicina puestos en el medio de reacción, la incorporación de ésta en la fase  $\gamma$ -ZrP aumenta también, rápidamente al principio, y más lentamente a partir de la adición de 0.8 equivalentes. Este comportamiento se refleja en las distancias interlaminares obtenidas, que llegan hasta un máximo que está en el entorno de los 4.0 nm para una incorporación de unas 0.4 moléculas de Claritromicina por átomo de Zr. Estos resultados se discutirán más adelante.

El análisis termogravimétrico nos permite obtener información sobre la cantidad de agua que tiene nuestro material entre las láminas tras el proceso de acondicionado,<sup>113</sup> y también del porcentaje en peso de la cantidad de materia orgánica intercalada en él.

La Figura 3.2.1- 1 nos muestra un ejemplo representativo.



**Figura 3.2.1- 1.** Curva del análisis termogravimétrico y DSC del material GC<sub>40</sub>

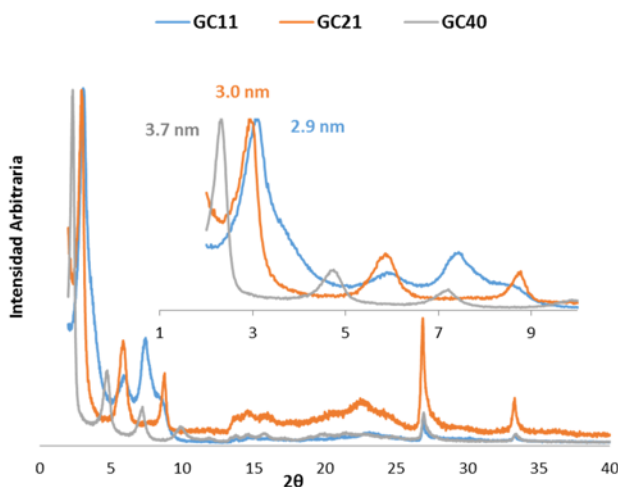
La primera pérdida de peso se produce en los primeros 120°C aproximadamente y corresponde a la pérdida de agua.

<sup>113</sup> Este dato también se puede obtener de manera aproximada pesando el material obtenido, antes y después del proceso de acondicionado.



A partir de esta temperatura, y hasta los 350°C se produce una pérdida de masa rápida que corresponde al material orgánico presente entre las láminas, a esta pérdida, y hasta los 1000°C le sigue la deshidratación final del fosfato de zirconio a pirofosfato.<sup>114</sup> En este caso, la pérdida de peso del 38% de materia orgánica, es perfectamente compatible con nuestra fórmula molecular obtenida en ese material.

El valor de la distancia interlaminar del material nos lo proporciona la difracción de RX de polvo mediante la aplicación de la ley de Bragg (Figura 3.2.1- 2).

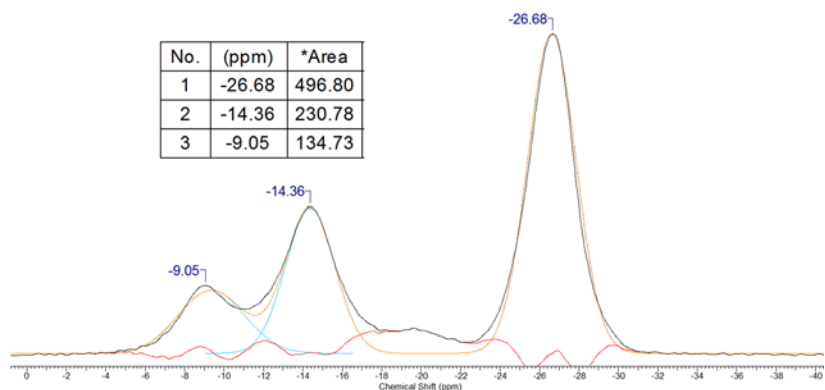


**Figura 3.2.1- 2.** Difractogramas de RX de polvo de los materiales **GC<sub>11</sub>**, **GC<sub>21</sub>** y **GC<sub>40</sub>** como ejemplos representativos

La distancia interlaminar de la fase  $\gamma$ -ZrP nativa es de 1.2 nm. Los materiales intercalados con un 10% de Claritromicina ya poseen una distancia interlaminar de casi el triple que la nativa. Estos valores, nos permitirán más adelante, poder hacer un modelo molecular que nos brinde una idea de la posible colocación de la macrólida entre las láminas.

<sup>114</sup> Szirtes, L.; Szeleczy, A.M.; Rajeh, A.O.; Shakshooki, S.K., *J. Therm. Anal.*, **1998**, 53, 905

En la Figura 3.2.1- 3 se muestra el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN de irradiación directa en estado sólido de material **GC<sub>40</sub>**, cuya fórmula molecular calculada a partir del análisis elemental nos daba un nivel de intercalación de 40 moléculas de Claritromicina por 100 átomos de Zr.



**Figura 3.2.1- 3.**  $^{31}\text{P}$ -RMN MAS del material intercalado con claritromicina **GC<sub>40</sub>**

En esta figura se puede observar la señal típica asignada a los fosfatos no intercambiables, que forman la parte interna de la lámina (-27 ppm). Junto a él, aparecen dos picos asignables a los grupos fosfatos dirigidos hacia la superficie, o intercambiables.

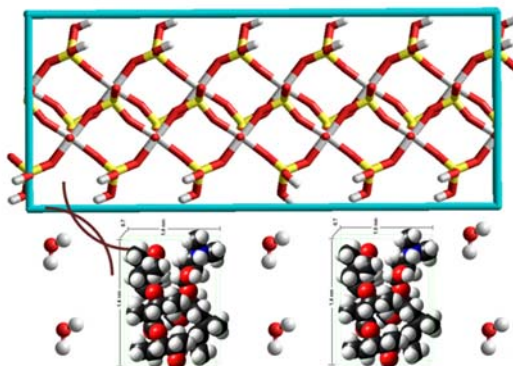
Estos picos aparecen a -14 ppm y -9 ppm que son los desplazamientos que se asignan a los fosfatos intercambiables de la fase gamma seca (-14 ppm) y acondicionada (-9 ppm) (ver Figura 1.3.4-5) de la introducción.

Para determinar mejor la proporción de las señales, se ha llevado a cabo una deconvolución, a partir de la cual podemos hacer un cálculo aproximado de la relación de áreas de los pico elegidos.

Muestra	ppm (Área 1)	ppm (Área 2)	ppm (Área 3)	Áreas 2/3
<b>GC<sub>40</sub></b>	-26.7 (497)	-14.4 (231)	-9.1 (135)	63/37

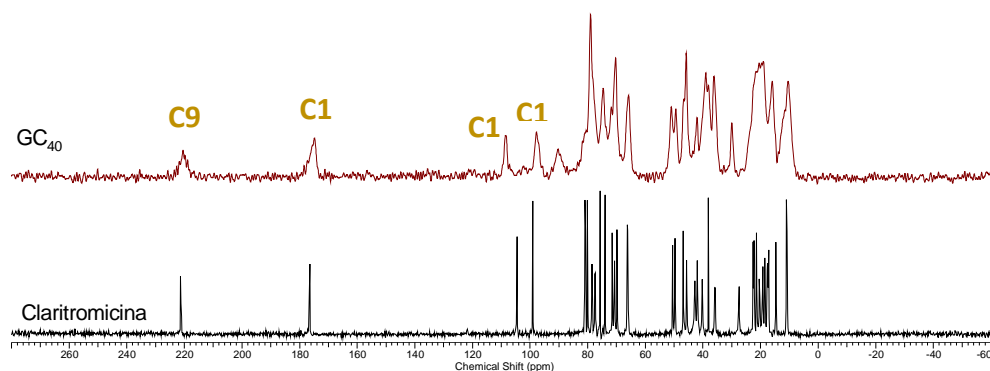
Si nos fijamos en el área de ambas señales, ésta se aproxima al nivel de intercalación obtenida mediante el análisis elemental y el análisis termogravimétrico, por lo que podríamos pensar que el desplazamiento químico, que varía en función del entorno químico del fosfato y/o del grado de hidratación, tiene algo que ver con la cantidad de moléculas intercaladas.

Podría ser, que por impedimento estérico, las moléculas de agua presentes entre las láminas no pudiesen aproximarse lo suficiente al fosfato superficial de modo que el entorno químico de éste se asemejase al de un fosfato seco (Figura 3.2.1- 4).



**Figura 3.2.1- 4.** Modelo esquemático de cómo las moléculas de agua no podrían acercarse lo suficiente a los fosfatos intercambiables como para producir el entorno químico de la fase  $\gamma$ -ZrP acondicionada.

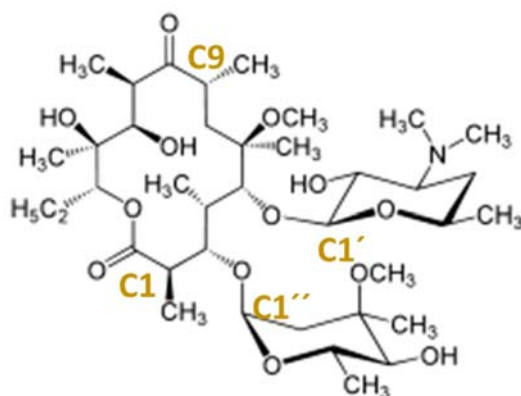
La Figura 3.2.1- 5 contiene los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido del material **GC<sub>40</sub>** en comparación con un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de la Claritromicina libre.



**Figura 3.2.1- 5.**  $^{13}\text{C}$ -RMN CPMAS en estado sólido del material intercalado  $\text{CG}_{40}$  y de la Claritromicina libre

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido obtenido se aprecian las señales más típicas de la molécula de Claritromicina, como son, el carbonilo C1 de la lactona (176 ppm), el carbonilo C9 de la cetona (221 ppm) y los carbonos anoméricos C1' (104 ppm) y C1'' (99 ppm) que unen a la macrólida con los azúcares (Figura 3.2.1-6).

La similitud con el espectro de carbono de la Claritromicina libre indica que la intercalación no afecta a la integridad de la ésta.



**Figura 3.2.1- 6.** Estructura de la molécula de Claritromicina

### 3.2.2.-Azitromicina

Para la intercalación de Azitromicina, se llevan a cabo los experimentos de la misma forma que con la Claritromicina, los resultados de análisis elemental, fórmula molecular calculada y difracción de RX, se resumen en la Tabla 3.2.2- 1.

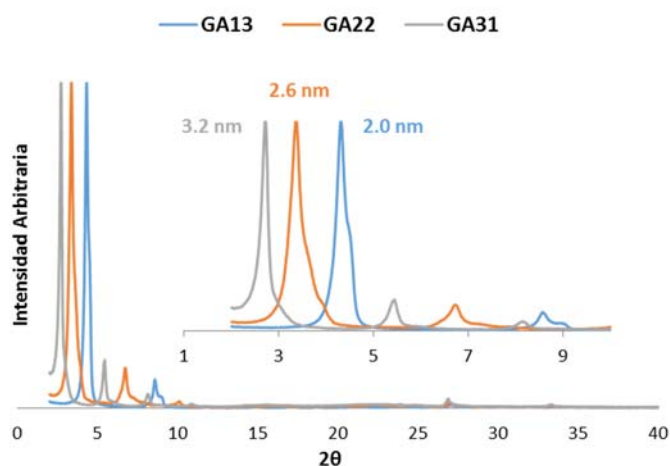
**Tabla 3.2.2- 1.** Resultados de la caracterización de los materiales obtenidos por intercalación de Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP

Material <sup>1</sup>	Relación molar inicial A/ $\gamma$ -ZrP	Rayos x de polvo				Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>3</sup>
		2 $\theta$ -1	2 $\theta$ -2	2 $\theta$ -3	distancia interlaminar (nm) <sup>2</sup>	%C	%H	%N	
<b>GA<sub>7</sub></b>	0.1	4.51	8.29	-	2.03	8.9 (8.9)	2.9 (3.0)	0.9 (0.6)	0.07
<b>GA<sub>13</sub></b>	0.2	4.31	8.55	-	2.05	14.2 (14.2)	3.6 (3.7)	1.2 (0.9)	0.13
<b>GA<sub>18</sub></b>	0.4	4.01	8.02	-	2.21	17.9 (18.1)	4.0 (4.2)	1.3 (1.1)	0.18
<b>GA<sub>21</sub></b>	0.5	3.89	7.80	-	2.27	19.9 (20.1)	4.2 (4.4)	1.4 (1.2)	0.21
<b>GA<sub>21_2</sub></b>	0.6	3.39	6.77	-	2.61	19.9 (20.1)	4.3 (4.5)	1.4 (1.2)	0.21
<b>GA<sub>22</sub></b>	0.8	3.36	6.73	10.06	2.64	20.5 (20.7)	4.3 (4.5)	1.4 (1.3)	0.22
<b>GA<sub>26</sub></b>	1.0	3.19	6.40	9.57	2.77	22.9 (23.1)	4.6 (4.8)	1.6 (1.4)	0.26
<b>GA<sub>25</sub></b>	1.5	3.14	6.21	9.29	2.84	22.8 (22.5)	4.5 (4.7)	1.5 (1.4)	0.25
<b>GA<sub>37</sub></b>	3.0	2.55	5.09	7.69	3.46	28.5 (28.3)	5.4 (5.5)	1.7 (1.7)	0.37
<b>GA<sub>31</sub></b>	5.0	2.72	5.43	8.10	3.26	26.4 (26.5)	5.0 (4.9)	1.8 (1.6)	0.31

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -ZrP; A = Azitromicina; el subíndice indica el nivel de intercalación de Azitromicina en % respecto de 100 átomos de zirconio. <sup>2</sup>Distancia interlaminar media calculada a partir de los valores de las reflexiones obtenidas <sup>3</sup>  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_x(\text{H}_2\text{O})_2$

Como se puede apreciar en la tabla, gracias al análisis elemental, podemos desarrollar una fórmula molecular de acuerdo con los datos obtenidos. Estos resultados nos muestran un aumento en el % de Azitromicina en concordancia con la cantidad de ésta puesta en el medio.

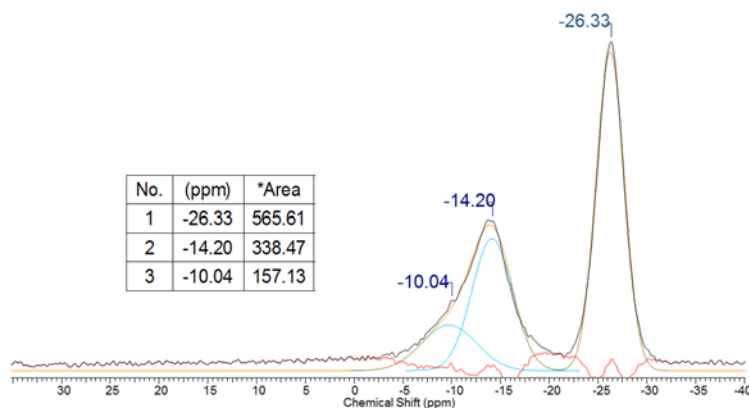
La difracción de RX de polvo, nos permite conocer la distancia entre las láminas inorgánicas.



**Figura 3.2.2- 1.** Difractogramas de RX de polvo de tres materiales representativos de la serie obtenida mediante la intercalación de azitromicina

Comparando los materiales intercalados con 13, 22 y 31 moléculas de Azitromicina por cada 100 átomos de zirconio, vemos como se produce un aumento de la distancia interlaminares casi progresivo, a diferencia de lo que ocurría con los materiales de Claritromicina (GC) (figura 3.2.1-2).

La Figura 3.2.2-2 contiene el espectro MAS<sup>31</sup>P-RMN en estado sólido del material **GA<sub>31</sub>** como representativo de esta serie de materiales obtenidos.



**Figura 3.2.2-2.**  $^{31}\text{P}$ -RMN MAS del material intercalado con Azitromicina **GA<sub>31</sub>**

En el espectro se aprecian los dos picos característicos de la fase  $\gamma$ -ZrP, es decir, a -27 y a -14 ppm para los fosfatos intercambiables y no intercambiables respectivamente.

Cuando nos fijamos detenidamente en la figura, podemos detectar un pequeño hombro en el entorno de las -10 ppm, como éste fenómeno ya nos ha ocurrido antes, en el apartado 3.2.1, se ha llevado a cabo una deconvolución con la intención de dilucidar si se produce en mismo fenómeno que en el caso de la Claritromicina.

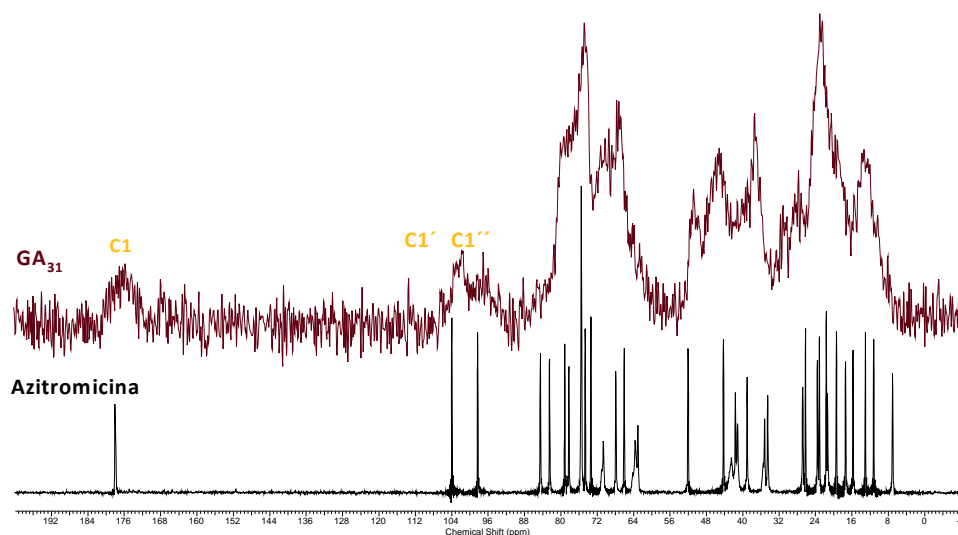
Los resultados de las áreas se resumen a continuación:

Muestra	ppm (Área 1)	ppm (Área 2)	ppm (Área 3)	Áreas 2/3
<b>GA<sub>31</sub></b>	-26.3 (566)	-14.2 (338)	-10.0 (157)	68/32

Estos resultados están en consonancia con la fórmula molecular obtenida a partir de los análisis elementales. Se produce el mismo fenómeno, pero en este caso, el pico es tan ancho, que abarca el desplazamiento químico de ambas señales.

La explicación lógica de que aparezcan los desplazamientos de la fase  $\gamma$ -ZrP seca y acondicionada, es que nuestra molécula esté evitando el acercamiento de las moléculas de agua a los ácidos fosfóricos de la superficie.

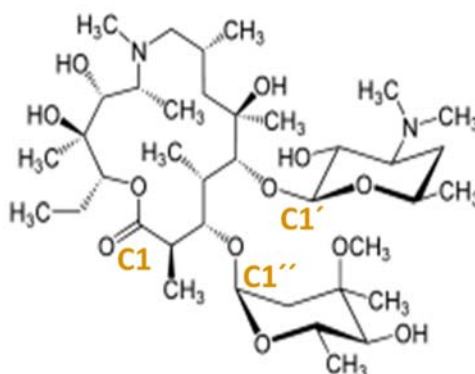
La Figura 3.2.2-3 contiene el espectro CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido del material intercalado **GA<sub>31</sub>** comparado con el espectro de la Azitromicina libre.



**Figura 3.2.2-3**  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido del **GA<sub>31</sub>** en comparación con el  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de la Azitromicina de partida.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  que se observa en la figura, tiene una baja resolución debido a varios factores, entre ellos, la baja disponibilidad isotópica del  $^{13}\text{C}$ , y que se trata de un material con tan solo un 26% de carbono total, aun así, se aprecian las señales características de la Azitromicina como el Carbonilo de la lactona C1 (178 ppm) y los carbonos anoméricos C1' y C1'' (104 y 98 ppm) que unen la macrólida con los azúcares que componen la molécula original (Figura 3.2.2- 4). De nuevo el espectro asegura que la intercalación no afecta a la integridad de la Azitromicina, igual que ocurría con su análoga, la Claritromicina.





**Figura 3.2.2- 4.** Estructura de la molécula de Azitromicina

### 3.2.3.-Comparación de resultados

Una vez realizados los experimentos de intercalación y la caracterización de los materiales obtenidos, podemos comparar las diferencias de comportamiento que han tenido ambas macrólidas.

La Tabla 3.2.3- 1 contiene un resumen de resultados de distancia interlaminar de intercalación obtenidos en los experimentos llevados a cabo, extraído de las tablas 3.2.1-1 y 3.2.2-1.

Tabla 3.2.3- 1

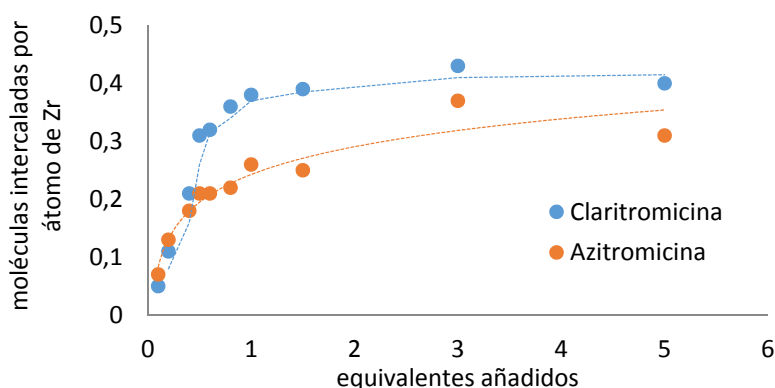
Material <sup>1</sup>	Equivalentes añadidos	Moléculas intercaladas por átomo de Zr <sup>2</sup>	Distancia interlaminar (nm) <sup>3</sup>
<b>CLARITROMICINA</b>			
GC <sub>5</sub>	0.1	0.05	2.34
GC <sub>11</sub>	0.2	0.11	2.93
GC <sub>21</sub>	0.4	0.21	3.00
GC <sub>31</sub>	0.5	0.31	3.42
GC <sub>32</sub>	0.6	0.32	3.47
GC <sub>36</sub>	0.8	0.36	3.90
GC <sub>38</sub>	1.0	0.38	4.01
GC <sub>39</sub>	1.5	0.39	4.25
GC <sub>43</sub>	3.0	0.43	3.95
GC <sub>40</sub>	5.0	0.40	3.73
<b>AZITROMICINA</b>			
GA <sub>7</sub>	0.1	0.07	2.03
GA <sub>13</sub>	0.2	0.13	2.05
GA <sub>18</sub>	0.4	0.18	2.21
GA <sub>21</sub>	0.5	0.21	2.27
GA <sub>21(2)</sub>	0.6	0.21	2.61
GA <sub>22</sub>	0.8	0.22	2.64
GA <sub>26</sub>	1.0	0.26	2.77
GA <sub>25</sub>	1.5	0.25	2.84
GA <sub>37</sub>	3.0	0.37	3.46
GA <sub>31</sub>	5.0	0.31	3.26

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -Zr, C = Claritromicina y A = Azitromicina, el subíndice indica el porcentaje de antibiótico intercalado y el subíndice entre paréntesis se utiliza para diferenciar materiales con el mismo nivel de intercalación; <sup>2</sup>Calculadas a partir del análisis elemental; <sup>3</sup>Calculadas a partir de la difracción de RX de polvo.

La tabla muestra cómo la máxima incorporación de macrólida se produce a un nivel de equivalentes añadidos que es dependiente de su estructura. Sólo es necesario disolver en el medio de intercalación (ver parte experimental) 1 equivalente de Claritromicina por átomo de Zr para llegar a intercalar aproximadamente 0.4 moléculas por átomo de Zr. Sin embargo, la Azitromicina

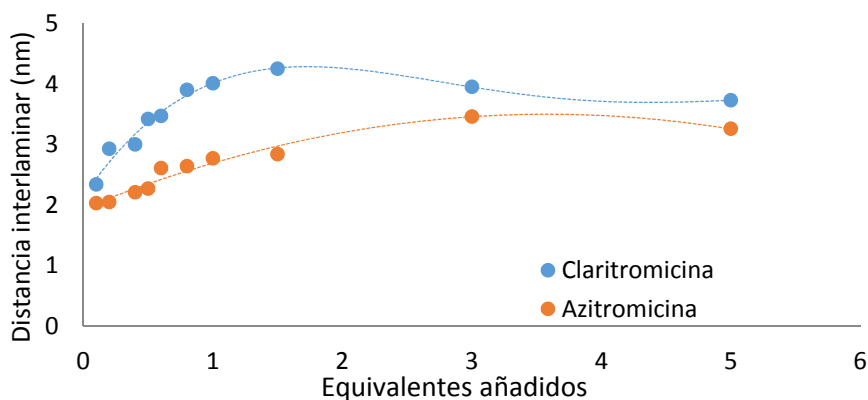
necesita de aproximadamente 3 equivalentes por átomo de Zr para que se intercalen 0.30-0.35 moléculas por átomo de Zr

La representación de los datos de la tabla en la Figura 3.2.3- 1 muestra este hecho más claramente.



**Figura 3.2.3- 1.** Comparación de resultados de intercalación entre la Claritromicina y la Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP

La reacción se lleva a cabo con el tiempo suficiente como para considerar que se ha llegado al equilibrio termodinámico. Por tanto, los resultados sugieren que el proceso de intercalación con Claritromicina tiene un balance energético más favorable que con Azitromicina. La justificación de este comportamiento necesita de un análisis de los datos más profundo.



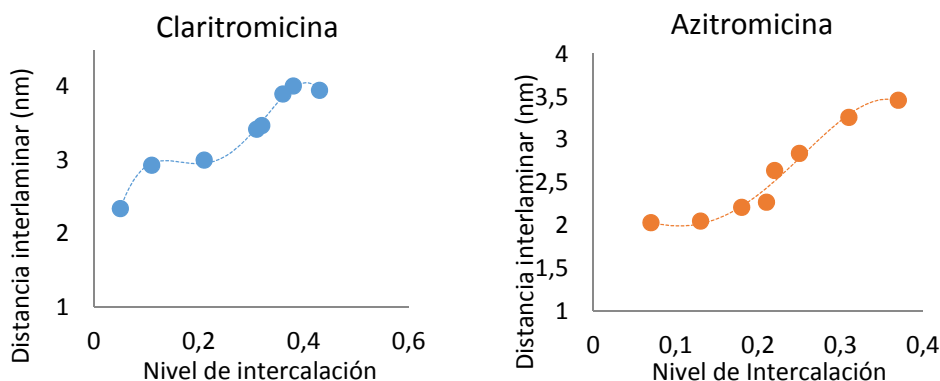
**Figura 3.2.3- 2.** Comparación de resultados de distancia interlaminar entre la Claritromicina y la Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP

En este sentido la Figura 3.2.3- 2 resume la variación de la distancia interlaminar que se produce con la intercalación creciente de Claritromicina y Azitromicina. En el caso de la Claritromicina, la máxima distancia interlaminar (4.2 nm) se obtiene al disolver en el medio de intercalación 1.5 equivalentes por átomo de Zr. En este punto, el número de moléculas intercaladas de Claritromicina es de 0.39. Curiosamente, al disolver 3 equivalentes de Claritromicina, se produce un material con una distancia un 10% menor (4.0 nm), a pesar de que el número de moléculas intercaladas (0.43) es un 10% mayor. Ambas variaciones pueden considerarse significativas, más allá del límite de error estimado. Esto sugiere que la Claritromicina tiene una capacidad de acomodo relativamente grande entre las láminas de  $\gamma$ -ZrP, que permite la incorporación del máximo número de moléculas posible.

En el caso de la Azitromicina no se observa este comportamiento. La distancia interlaminar aumenta progresivamente a lo largo de los experimentos realizados sin producirse un máximo. Cuando se disuelven 3 equivalentes de Azitromicina la distancia medida es de 3.5 nm, sensiblemente inferior a la obtenida con la Claritromicina en idénticas condiciones, siendo la incorporación de moléculas en este punto de 0.37, un 20% menor que con su homóloga. Estos

hechos sugieren que la Azitromicina tiene mayores limitaciones que la Claritromicina en su colocación entre las láminas inorgánicas.

Puede resultar interesante analizar cómo varía la distancia interlaminar con el nivel real de intercalación, deducido a partir del análisis elemental. Las gráficas de la Figura 3.2.3- 3 muestran los resultados.



**Figura 3.2.3- 3.** Representación de la evolución en la distancia interlaminar producida por niveles de intercalación crecientes.

De nuevo se constata un comportamiento muy diferente en función de la identidad de la macrólida. La incorporación de un 5% de moléculas de Claritromicina provoca que la distancia interlaminar se doble, desde 1.2 nm de la fase  $\gamma$ -ZrP nativa a 2.3 nm. La incorporación de un 5% más de moléculas de Claritromicina produce un salto hasta 2.9 nm. Sin embargo, el siguiente 5% de moléculas de Claritromicina no produce una variación significativa de la distancia interlaminar, manteniéndose en los 2.9-3.0 nm aproximadamente. Entre el 20% y el 30% total de intercalación la distancia interlaminar vuelve a aumentar bruscamente hasta los 3.5 nm y ya lo hace progresivamente hasta los 4.3 nm y un 39% de incorporación. Después disminuye ligeramente hasta 4.0 nm con un 4% más de intercalación. Todos estos hechos vuelven a ser indicativos de un gran nivel de

plasticidad en el acomodo de las moléculas de Claritromicina entre las láminas inorgánicas.

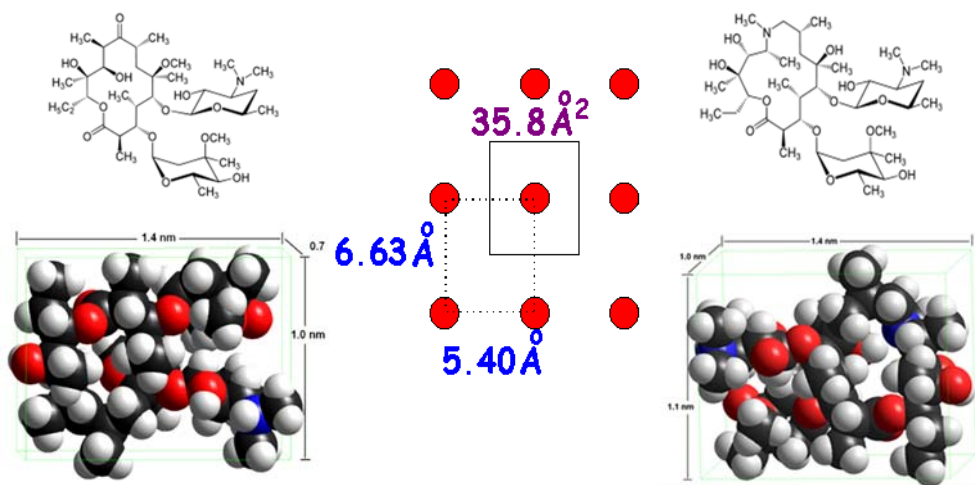
La Azitromicina muestra una variación mucho más progresiva de la distancia interlaminar con el nivel de intercalación, desde unos 2.0 nm iniciales hasta 3.5 nm con la incorporación del 37%.

En resumen, las curvas de intercalación de Azitromicina y Claritromicina presentan uno y dos puntos de inflexión o equivalencia, respectivamente, a los valores siguientes:

**Tabla 3.2.3- 2.** Puntos significativos de las curvas de intercalación de Claritromicina y Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP.

<b>Macrólida</b>	<b>Intercalación (% frente a Zr)</b>	<b>Distancia interlaminar (nm)</b>
<b>Azitromicina</b>		
<b>inicial</b>	12%	2.1
<b>punto 1</b>	25%	2.7
<b>final</b>	37%	3.5
<b>Claritromicina</b>		
<b>punto 1</b>	5%	2.3
<b>meseta</b>	20%	3.0
<b>punto 2</b>	32%	3.6
<b>final</b>	40%	4.0

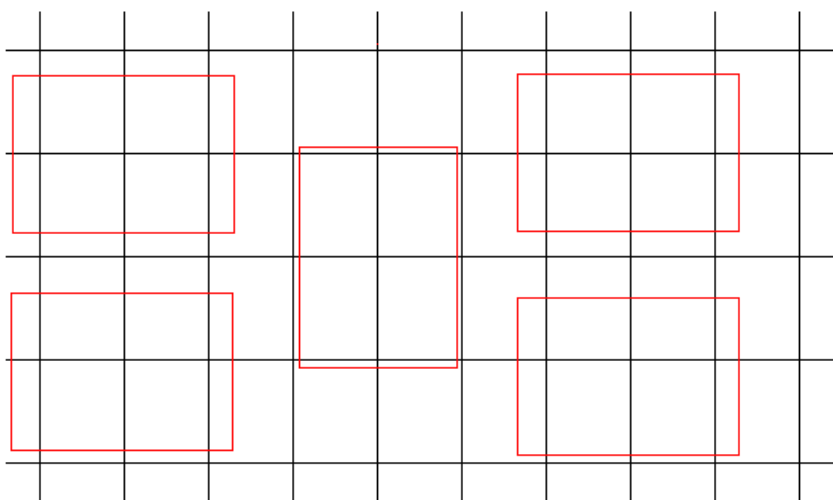
Los modelos moleculares nos pueden ayudar a entender este comportamiento. En una primera aproximación, la Figura 3.2.3- 4 muestra las medidas principales de las macrólidas, consideradas en principio como paralelepípedos, y de la situación de los fosfatos en la superficie de las láminas en el  $\gamma$ -ZrP.



**Figura 3.2.3- 4.** Esquema de la distribución de los fosfatos de la superficie de una lámina de  $\gamma$ -ZrP y medidas de un cristal de Claritromicina y otro de Azitromicina.

Para simplificar vamos a comenzar suponiendo que las macrólidas se sitúan con uno de sus ejes perpendicular a las láminas. A partir de las estructuras de rayos X disponibles en la base de datos de Cambridge el espesor de una molécula de Claritromicina y Azitromicina se estima en 0.7 y 1.0 nm respectivamente. Por tanto, teniendo en cuenta la distancia interlaminares de la fase  $\gamma$ -ZrP nativa de unos 1.2 nm, la intercalación de una capa simple de las macrólidas disponiendo su espesor, es decir el lado más corto, perpendicular a las láminas no debería superar los 1.9 y 2.2 nm, para la Claritromicina y Azitromicina, respectivamente. Puede verse en la Tabla 3.2.3- 2 que tanto en la intercalación de la Claritromicina en su primer punto de inflexión como en el inicio de la incorporación de Azitromicina se cumple con esa premisa. Así que puede asumirse que en los primeros estadios de la intercalación, tanto la Claritromicina como la Azitromicina, entran en una postura como si fuera el embutido de un bocado, con sus ejes más largos paralelos a las láminas. El área estimada en proyección de esa disposición es de unos 1.4 nm<sup>2</sup>, mientras que el área disponible entre dos capas de 50+50 fosfatos es de aproximadamente 17.9 nm<sup>2</sup>. Como consecuencia, según estas sencillas cuentas, no pueden introducirse más de un máximo de 12 moléculas de Claritromicina o Azitromicina por 100

átomos de Zr. En el inicio de la incorporación de Azitromicina ya se llega a ese valor. Sin embargo, en el primer punto de equivalencia de la intercalación de la Claritromicina (5%) se está todavía lejos de él, así que las moléculas tienen espacio y libertad suficiente para disponerse entre las láminas del  $\gamma$ -ZrP en múltiples posturas. La Figura 3.2.3- 5 indica una posible disposición geométrica de cinco moléculas de Claritromicina (cuadrados rojos) entre 50 + 50 fosfatos de las caras enfrentadas de dos capas (cuadrícula negra).

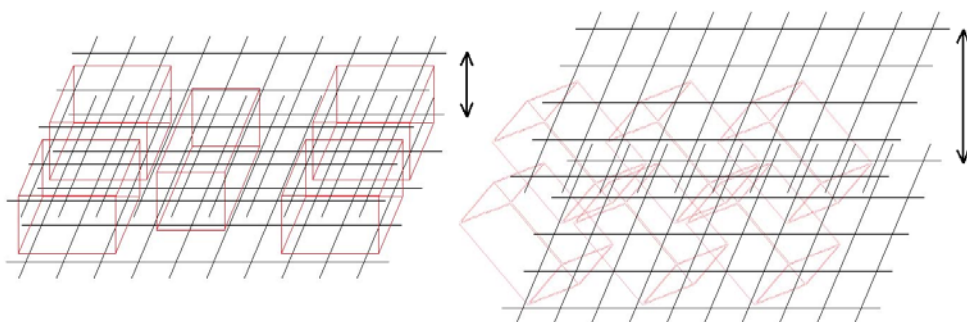


**Figura 3.2.3- 5.** Esquema de una de las múltiples disposiciones geométricas posibles de cinco moléculas de Claritromicina (cuadrados rojos) entre 50 + 50 fosfatos de las caras enfrentadas de dos capas (cuadrícula negra).

El esquema idealizado de la Figura 3.2.3- 5 muestra las moléculas artificialmente ordenadas, si bien en este punto de la intercalación las moléculas de Claritromicina tendrían suficiente espacio para girar en un eje perpendicular a las láminas. Sería razonable pensar que lo hicieran manteniendo próximo el grupo  $^+\text{NHMe}_2$  del azúcar desosamina a un grupo fosfato de la lámina.



A partir del primer punto de equivalencia de la curva de la Claritromicina (Figura 3.2.3- 3) la distancia interlaminar aumenta hasta los 3.0 nm con un 10% de incorporación, que se mantiene hasta aproximadamente un 20% de intercalación. Se puede ver en el esquema de la Figura 3.2.3- 5, al menos de forma cualitativa, que el espacio es muy escaso ni siquiera para doblar el número de moléculas de Claritromicina manteniendo la disposición indicada. Así que no es difícil imaginar que las moléculas de Claritromicina puedan girarse en un eje paralelo a las láminas para presentar un área en proyección más pequeña, como la situación esquematizada en la Figura 3.2.3- 6.

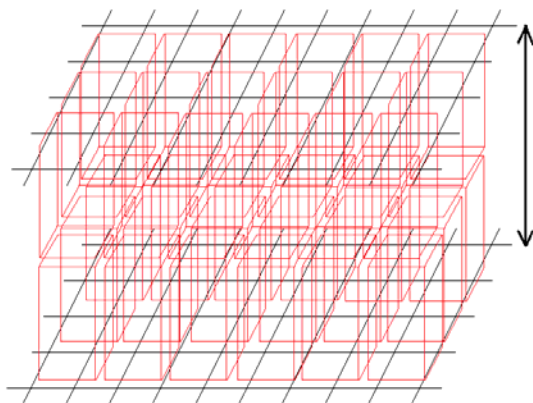


**Figura 3.2.3- 6.** Esquema de una de las posibles modificaciones en la disposición de las moléculas de Claritromicina con la que se aumenta el espacio disponible para un mayor nivel de intercalación.

El área en proyección más pequeña de la Claritromicina (ver Figura 3.2.3- 4) es de unos  $0.7 \text{ nm}^2$ , lo que permitiría hasta un 25% de ocupación. Así que la distancia interlaminar de 3.0 nm y una ocupación próxima al 20% es compatible con la intercalación de una monocapa de Claritromicina con su eje más largo (1.4 nm) inclinado unos  $50^\circ$  respecto de la superficie de las láminas, tal y como se representa esquemáticamente en la Figura 3.2.3- 6.

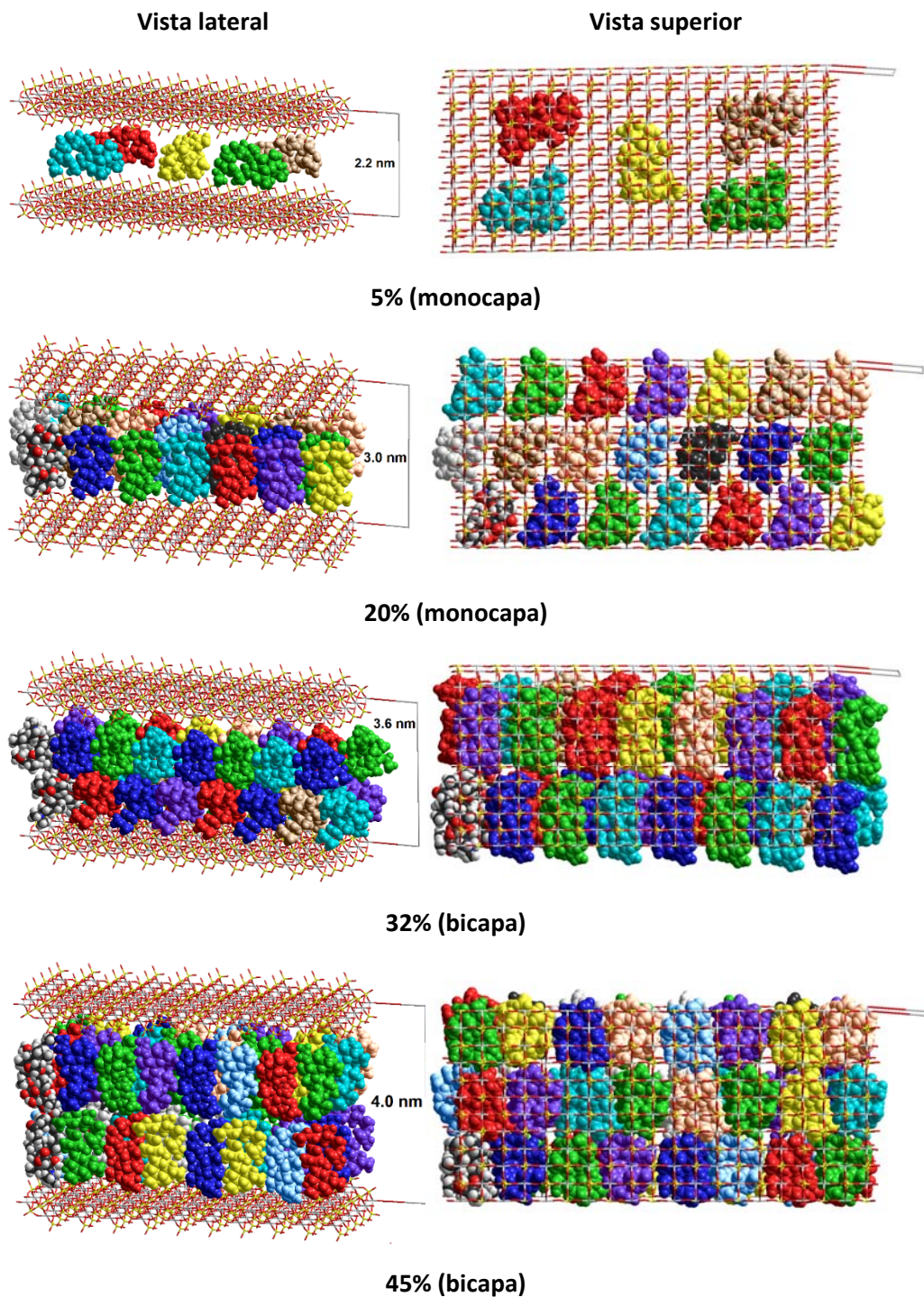
En el segundo punto de equivalencia de la curva de la Claritromicina se tiene una intercalación del 35%, que sólo puede entenderse con la formación de una doble capa de moléculas de Claritromicina. Las distancias observadas de 3.6-

4.0 nm son compatibles con el apilamiento de dos moléculas de Claritromicina, con el eje más largo prácticamente perpendicular a las láminas (Figura 3.2.3- 7)



**Figura 3.2.3- 7.** Esquema de una doble capa de 36 moléculas de Claritromicina intercaladas entre 50 + 50 fosfatos de las caras enfrentadas de dos capas de  $\gamma$ -ZrP.

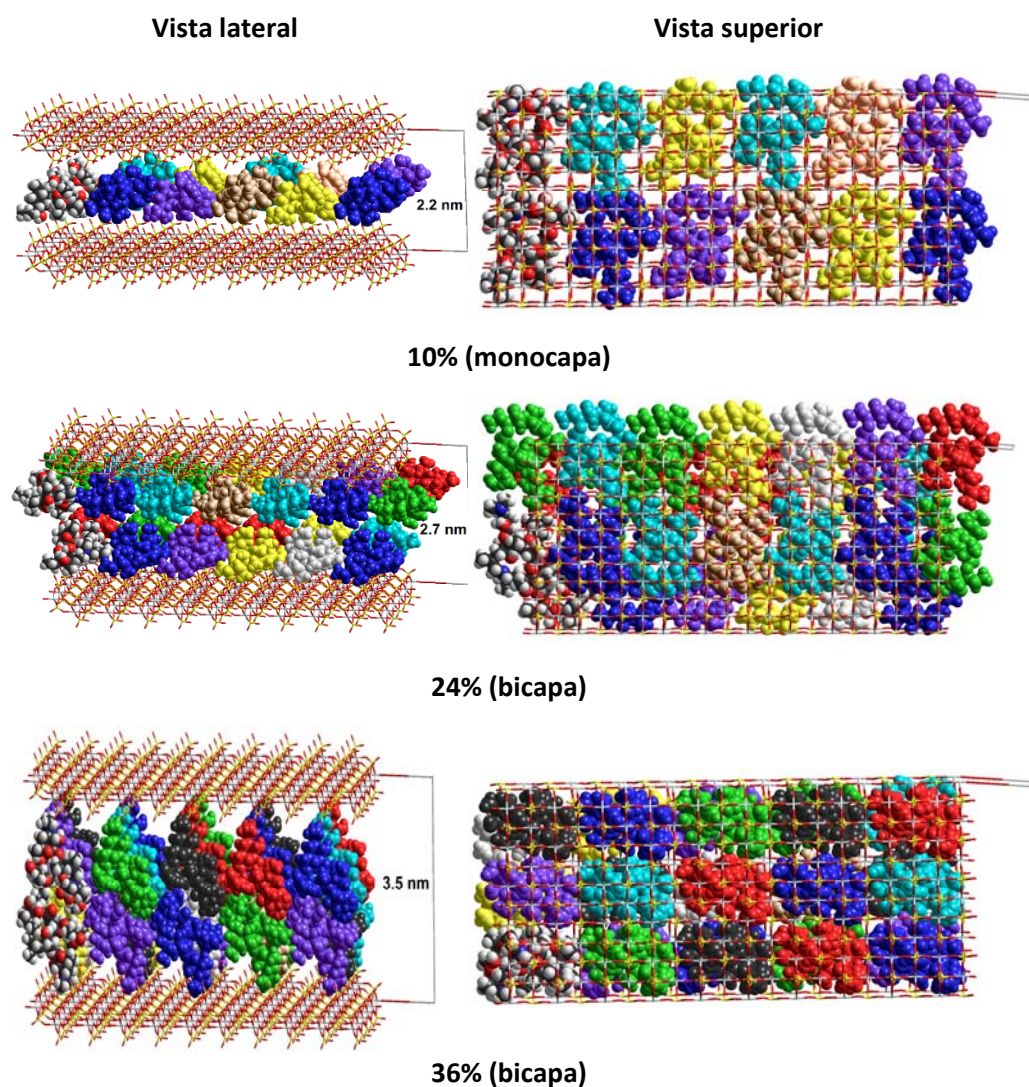
En resumen, la intercalación de Claritromicina es un proceso muy complejo en el que las moléculas van cambiando su disposición en una progresión que está idealizada en la Figura 3.2.3- 8 con la ayuda de modelos moleculares.



**Figura 3.2.3- 8.** Representación idealizada de los diversos estadios de intercalación de la Claritromicina en  $\gamma$ -ZrP (ver texto).



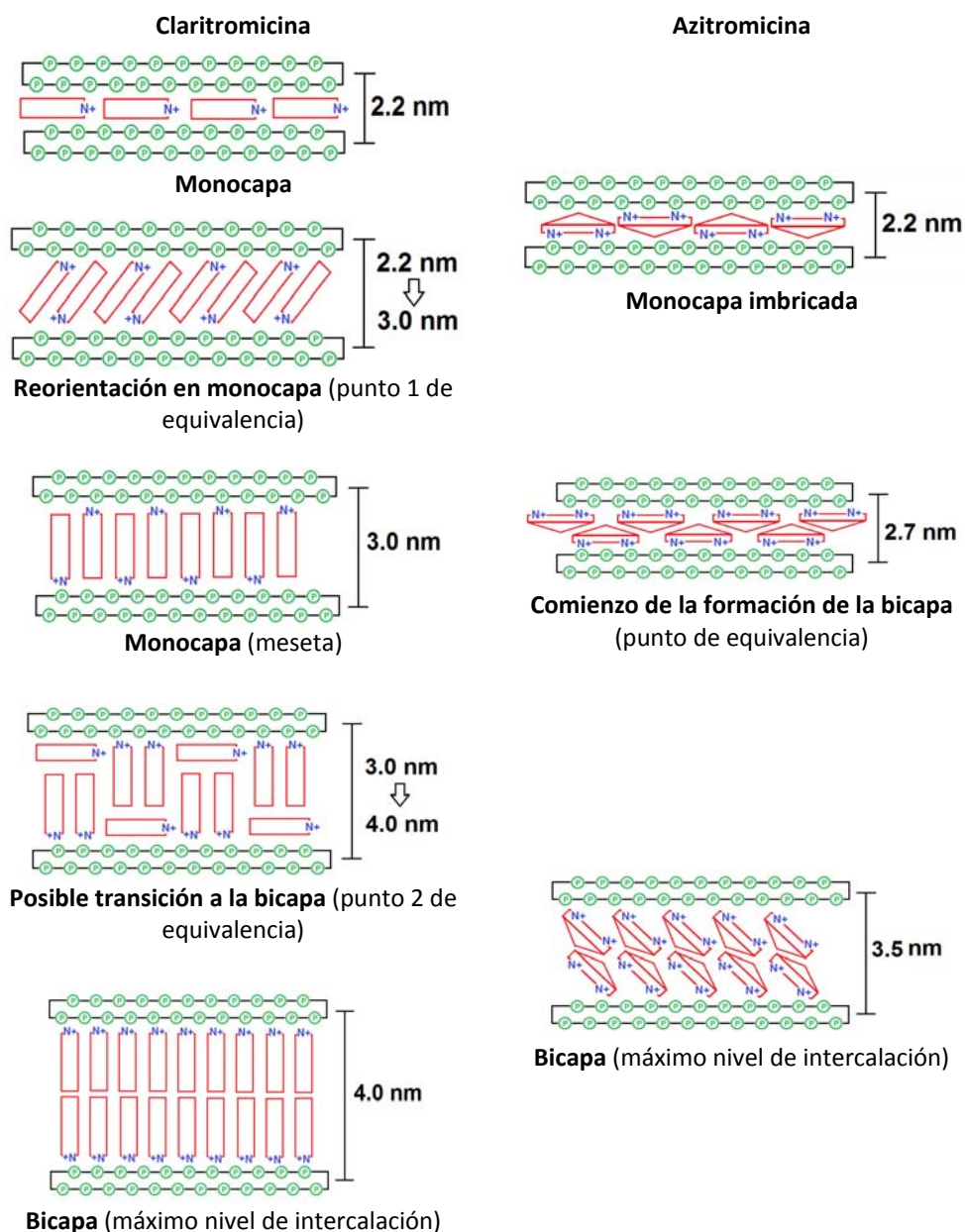
Como ya hemos mencionado, la Azitromicina sólo presenta un punto de equivalencia y esto sugiere que el proceso de intercalación es más gradual en este caso, sin producirse con claridad estructuras intermedias.



**Figura 3.2.3- 9.** Representación idealizada de los diversos estadios de intercalación de la Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP (ver texto).

Los modelos sugieren que la conformación de la Azitromicina descrita en las bases bibliográficas de cristalografía da lugar a una forma lenticular, o de “lapa”, de la molécula, en comparación con la “caja de cerillas” de la Claritromicina. Estas

formas moleculares concuerdan con los comportamientos de intercalación observados del modo siguiente. El esquema de la Figura 3.2.3- 10 resume nuestra propuesta mecánica para la intercalación de Claritromicina y Azitromicina.



**Figura 3.2.3- 10.** Mecanismos propuestos para la intercalación de Claritromicina y Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP

En el caso de la Claritromicina, la presencia de un único centro amónico en un extremo de la molécula, puede permitir que ésta pivote tal y como ya hemos mencionado. Sin embargo, continuando con el símil de la forma de “lapa”, la Azitromicina tiene un doble “músculo” para agarrarse a la superficie de las láminas, que está constituido por la simultánea interacción electrostática de los dos grupos amonio. Por tanto las moléculas de Azitromicina, con una interacción doble con los grupos fosfato, tendrían mucha más dificultad para pivotar, como presumiblemente lo hacen las moléculas de Claritromicina casi desde el principio de la intercalación. Así la formación de la bicapa en el caso de la Azitromicina sería más gradual, desde el comienzo de la intercalación, mediante el deslizamiento de unas moléculas sobre otras, las adheridas a la parte superior sobre las de la parte inferior. De todas formas, la única manera de justificar un nivel final de intercalación de Azitromicina (37%) semejante al de su homóloga Claritromicina (40%), es que también pivoten para dejar espacio a más moléculas. En definitiva, los resultados sugieren que la doble interacción electrostática de la Azitromicina marca una gran diferencia en el proceso de intercalación aunque al final del proceso una de ellas se acabe perdiendo.

Una característica física llamativa que también diferencia a estos dos tipos de materiales, es el desigual volumen que ocupan.

En la Figura 3.2.3- 11 se muestra una fotografía hecha en el laboratorio de 1 gramo de **GA**<sub>37</sub> y 1 gramo de **GC**<sub>44</sub>.



**Figura 3.2.3- 11.** Fotografía que representa la diferencia de volumen ocupado de un gramo de **GA<sub>37</sub>** (izquierda) y **GC<sub>44</sub>** (derecha).

A la vista de este hecho, y aprovechando que disponemos de un porosímetro en nuestro grupo de investigación, llevado a cabo las medidas del área superficial de algunos de los materiales.

En las Tablas 3.2.3-3 y 4, se muestran los resultados de porosidad de algunos materiales representativos de GC y GA.

Tabla 3.2.3- 3				
Material	Distancia Interlaminar (nm)	AREA BET (m <sup>2</sup> /g)	Volumen de poro (cm <sup>3</sup> /g)	Tamaño de poro (nm)
<b>γ-ZrP</b>	1.2	2.76	0.063	92.1
<b>GC<sub>16</sub></b>	2.2	11.60	0.125	43.2
<b>GC<sub>21</sub></b>	3.0	3.58	0.087	97.6
<b>GC<sub>32</sub></b>	3.5	5.97	0.103	68.9
<b>GC<sub>44</sub></b>	4.0	10.92	0.117	42.9

Tabla 3.2.3- 4

MATERIAL	Distancia Interlaminar (nm)	AREA BET (m <sup>2</sup> /g)	Volumen de poro (cm <sup>3</sup> /g)	Tamaño de poro (nm)
$\gamma$ -ZrP	1.2	2.76	0.063	92.1
GA <sub>13</sub>	2.0	14.2	0.253	70.9
GA <sub>22</sub>	2.6	3.59	0.131	146.2
GA <sub>37</sub>	3.5	11.6	0.196	67.7

En las Figuras 3.2.3- 12 y 13 se muestran las isothermas BET medidas de cada uno de los materiales indicados en las tablas.

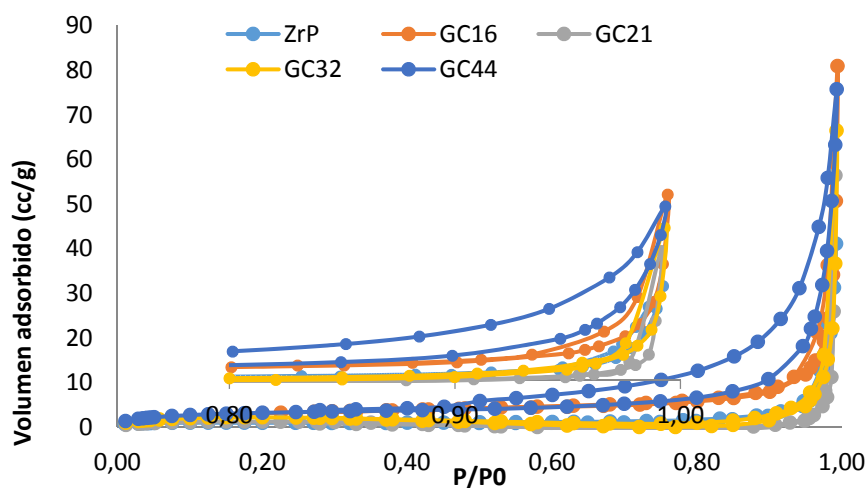
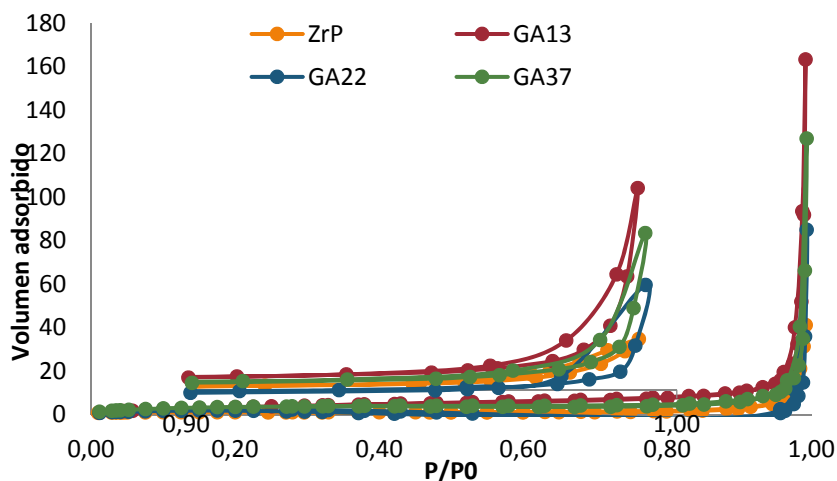


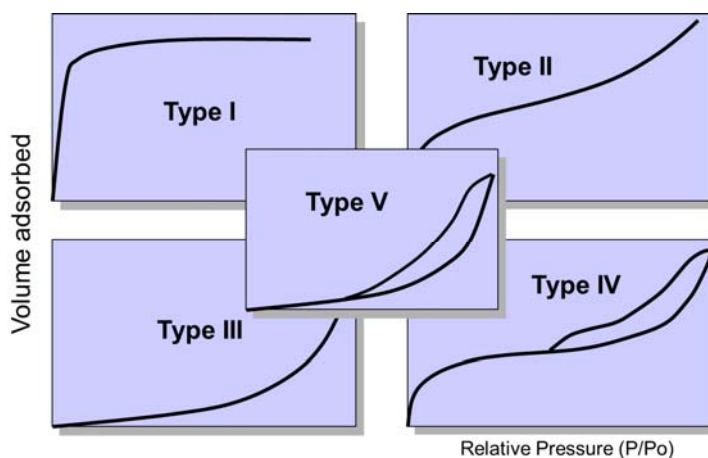
Figura 3.2.3- 12. Isothermas BET de los materiales intercalados con Claritromicina indicados





**Figura 3.2.3- 13.** Isothermas BET de los materiales intercalados con Azitromicina indicados

En la Figura 3.2.3- 14 se muestran los tipos de isothermas representativas.



**Figura 3.2.3- 14.** Tipos de isothermas clasificados por la normativa IUPAC

En función de la forma de la isoterma se puede obtener información respecto a la porosidad presente en el material. En la Tabla 3.2.3-5 se muestran las características de los distintos tipos de isothermas.

**Tabla 3.2.3- 5.** Resumen de las características generales de cada tipo de isoterma

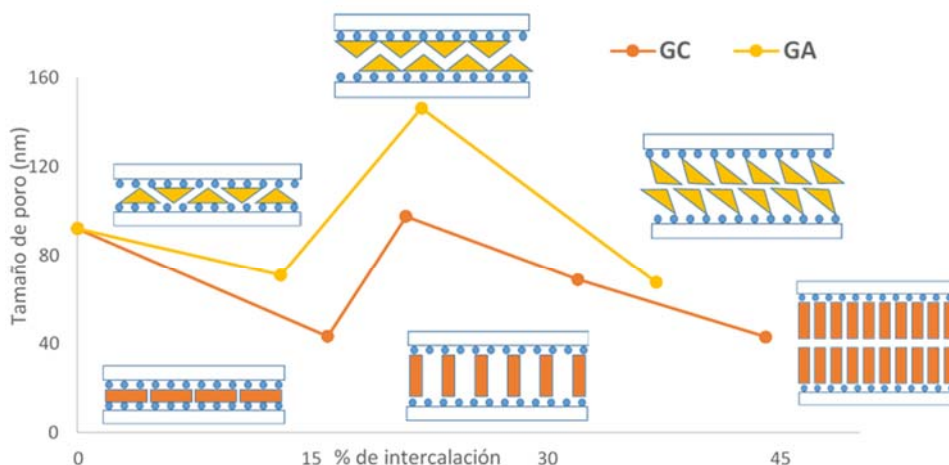
Tipo	Características del sólido	Tamaño de poro (nm)
I	Microporoso	<2
II	Macroporosa o no porosa	>50
III, V	Baja interacción adsorbato-adsorbente	
IV	Mesoporosa y/o macroporosa	2-50

Todas las isotermas de adsorción obtenidas presentan una forma similar más parecida a las de los materiales macroporosos. La presencia de histéresis es indicativa de la existencia de poro, por lo que estaríamos ante isotermas del tipo IV o V<sup>115</sup>.

En cuanto al tamaño de poro obtenido, a excepción de los materiales **GC<sub>16</sub>** y **GC<sub>44</sub>**, que encajan dentro de los materiales de tipo mesoporoso, el resto presentan un tamaño de macroporo. El tamaño de poro presenta ciertas variaciones en función de la cantidad de macrólida acomodada en el interior.

La Figura 3.2.3-15 muestra la variación del tamaño del poro en cada familia de materiales.

<sup>115</sup> Neal Leddy, "Surface area and porosity" CMA Analytical Workshop (2012)



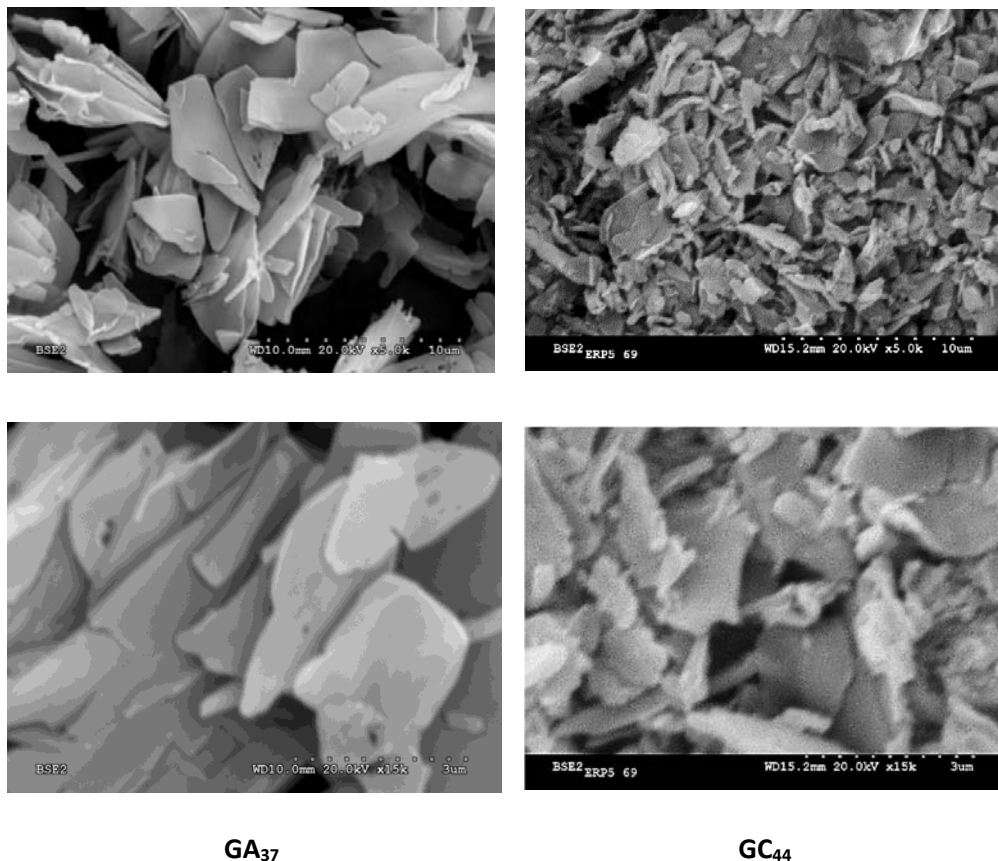
**Figura 3.2.3- 15.** Representación del tamaño del poro en los materiales GC y GA con diferentes niveles de incorporación del antibiótico.

Al principio, cuando el % intercalado está en torno al 10-15%, y tenemos únicamente una capa sencilla de antibiótico, el tamaño de poro sufre una disminución. Este tamaño aumenta en ambos casos cuando este % de intercalación aumenta hasta el 20%, que concuerda con la reorganización de las moléculas en el caso del **GC<sub>21</sub>** o con el comienzo de la formación de la doble capa en el caso del **GA<sub>22</sub>**. Una vez pasado este punto, el tamaño de poro disminuye con el aumento de la cantidad de macrólida intercalada, lo cual sugiere que hay una mayor aglomeración de moléculas.

Cabe destacar, que aunque el comportamiento en forma, es similar, los materiales de Azitromicina tienen siempre un mayor tamaño de poro, lo que está de acuerdo con el resto de datos experimentales obtenidos.

Por último, hemos realizado un análisis MEB (microscopía electrónica de barrido) de varios de los materiales para observar la forma macroscópica de los mismos.

En la Figura 3.2.3-16 se muestran, a modo de ejemplo, las imágenes de microscopía electrónica de barrido de los materiales **GC<sub>44</sub>** y **GA<sub>37</sub>** que manifestaban una diferencia de volumen ocupado muy grande (Figura 3.2.3-11) y que son los materiales con niveles de intercalación más altos.



**Figura 3.2.3- 16.** Imágenes MEB de los materiales indicados en dos ampliaciones, 10 μm (arriba) y 3 μm (abajo)

Tal y como se puede observar en la figura, existe una diferencia clara de empaquetamiento de las láminas, lo cual es completamente coherente con la diferencia de volumen ocupado. Mientras el material **GA<sub>37</sub>** nos muestra una imagen macroscópica de láminas de aproximadamente 5-10 micras, el material **GC<sub>44</sub>**,

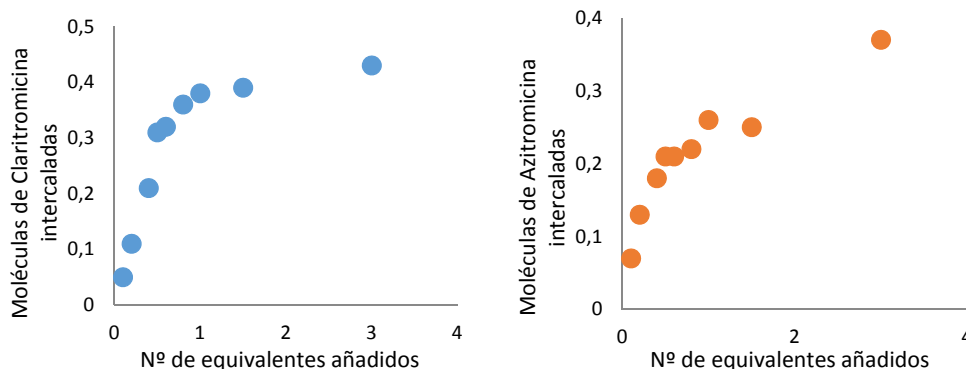
laminar igualmente, muestra un tamaño de láminas aproximadamente 3-5 veces menor y una mayor aglomeración de éstas.

Resulta difícil medir con exactitud el espesor de las láminas, aunque se puede hacer una estimación en torno 0.1 micras, o lo que es lo mismo, unos 100 nm. Esto sugiere que cada lámina macroscópica podría ser el producto de un apilamiento de unas 50 capas.

### 3.2.4.-Mecanismo de la intercalación

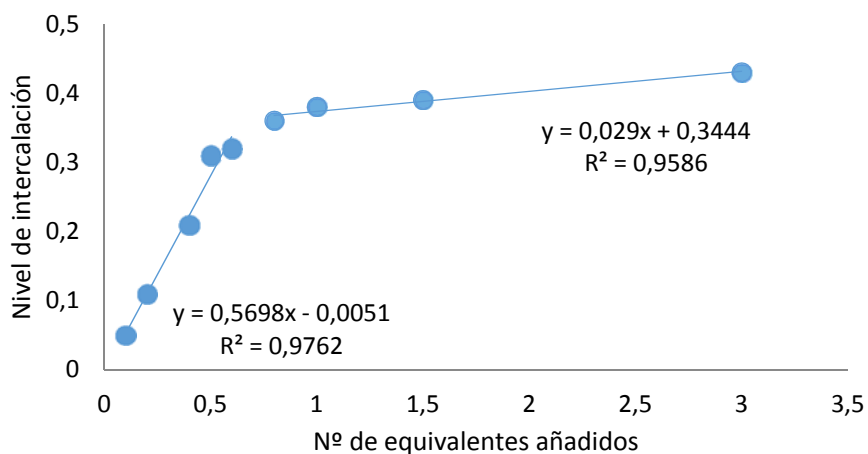
Como hemos visto anteriormente, las estructuras de los dos antibióticos estudiados, son muy similares, pero existen diferencias en cuanto al comportamiento frente a la reacción de intercalación.

En la siguiente figura volvemos a ver la evolución en la intercalación de Claritromicina y Azitromicina en función de los equivalentes añadidos al medio.



**Figura 3.2.4- 1:** Representaciones de los niveles de intercalación obtenidos las reacciones de intercalación de Claritromicina y Azitromicina

Si nos fijamos detenidamente en la curva obtenida con los resultados de Claritromicina, se puede dividir en dos intervalos, uno inicial, y otro final (Figura 3.2.4-2).

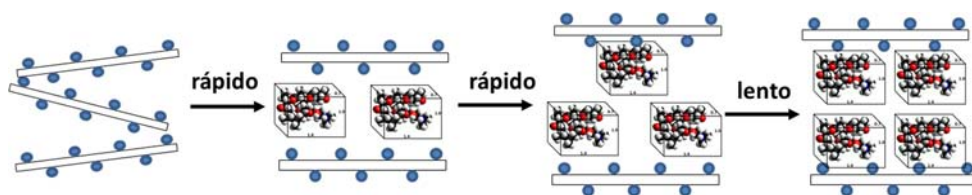


**Figura 3.2.4- 2:** Representación del nivel de intercalación de Claritromicina dividido en los intervalos inicial y final de la curva.

En la primera fase de intercalación, se produce una evolución lineal, en la cual, la incorporación del antibiótico en relación con la cantidad añadida inicialmente, es mayor del 50%.

Una vez llegado a un punto en el que comienza la saturación del material, esta pendiente disminuye considerablemente hasta aproximadamente un 3% de incorporación.

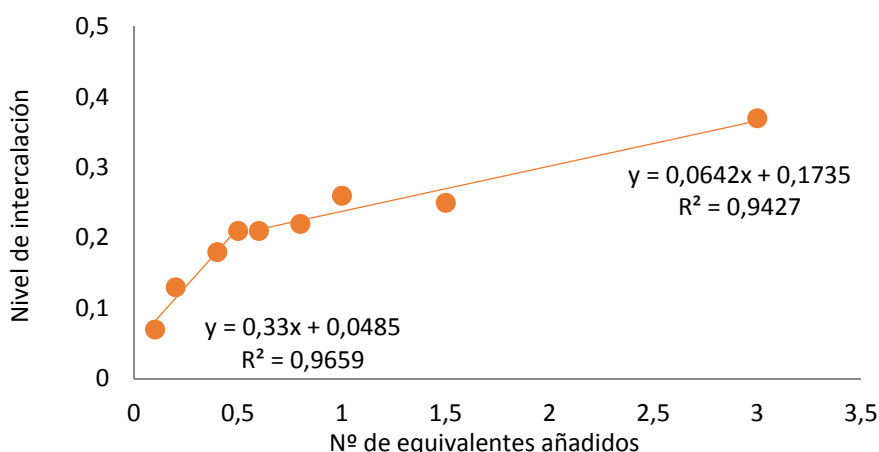
Este comportamiento nos sugiere el mecanismo presentado a continuación en la Figura 3.2.4- 3.



**Figura 3.2.4- 3:** Representación del posible mecanismo de Claritromicina en  $\gamma$ -ZrP.

El mecanismo propone una entrada relativamente rápida del antibiótico hasta un punto, en el que se produce un impedimento a la entrada de otras moléculas, lo que ralentiza y dificulta la difusión, en este punto, la formación de la doble capa de macrólida ya ha comenzado, ya que ésta se produce cuando el nivel de incorporación llega a 0.32 moléculas de Claritromicina por átomo de Zr. (ver figura 3.2.3-3).

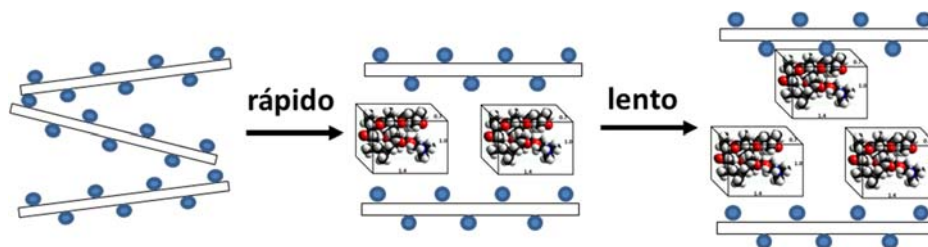
En el caso de la intercalación de Azitromicina, en la siguiente figura se muestran las tendencias.



**Figura 3.2.4-4:** Representación del nivel de intercalación de Azitromicina en función de los equivalentes añadidos

En el caso de la Figura 3.2.4-4 el proceso de intercalación de la Azitromicina es más lento aunque tiene la misma tendencia. Una intercalación moderadamente rápida al principio, de aproximadamente un 30%, para después disminuir un poco antes, al añadir aproximadamente 0.5 equivalentes, una incorporación del 6% una vez cercanos a la saturación del material.

Esta tendencia es diferente al caso de los materiales con Claritromicina, que comenzaban con una pendiente más acusada para terminar con una pendiente más pequeña. En el caso de los materiales de Azitromicina, la pendiente del final de la curva es el doble que para el caso de su compañera.



**Figura 3.2.4- 5:** Representación del posible mecanismo de Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP.

La Figura 3.2.4-5 contiene el mecanismo propuesto para los materiales **G<sub>Axx</sub>**. Éste difiere del propuesto para los **G<sub>Cxx</sub>** en que, en el caso de la Azitromicina, la ralentización en la incorporación comienza antes del inicio de la formación de la bicapa, mientras que, en el caso de la Claritromicina, el cambio en la pendiente empieza a ser acusado cuando la formación de la bicapa ya ha comenzado (Figura 3.2.4- 1 y Figura 3.2.4- 2).

Estas diferencias en el comportamiento, podrían ser debidas a las diferencias estructurales entre ellas, la más importante es la presencia de una grupo amino adicional en las moléculas de Azitromicina, que podría dificultar la difusión de ésta por la región interlaminar, además de influir en la posición, y por tanto en la distancia interlaminar (ver texto apartado 3.2.3).



### 3.2.5.-Utilización de microondas

Del mismo modo que hemos hecho con la síntesis de la fase gamma del fosfato de zirconio, nos planteamos las reacciones de intercalación de los dos antibióticos en condiciones de microondas.

Si atendemos a la conversión de tiempos y temperaturas de la Tabla 3.1- 1 del apartado 3.1, una reacción de 15 h a 80 °C en la estufa, debería proceder en condiciones de microondas a 140°C y 2h de reacción. Esta temperatura es excesiva para el tratamiento de los antibióticos y lleva a la descomposición de los mismos. Decidimos probar una serie de condiciones mucho más suaves para llegar al método más rápido y eficaz de intercalación.

La búsqueda de las condiciones ideales de microondas, se llevó a cabo mediante la adición de 3.0 equivalentes de la macrólida, disuelta en 10 mL de acetona sobre una suspensión de  $\gamma$ -ZrP en 10 mL de agua:acetona al 50% en un tubo de microondas de 20 mL. La suspensión resultante se somete a las condiciones indicadas de microondas y una vez terminada la reacción, se separa el sólido por centrifugación. El sólido se lava al menos 3 veces con 20 mL de acetona, se seca a 100°C una noche y se acondiciona durante al menos 2 días en una atmósfera de BaCl. El sólido acondicionado se analiza por las técnicas habituales como análisis elemental y difracción de RX de polvo.

Las diferentes condiciones de reacción y los resultados experimentales de los materiales obtenidos se resumen en las Tablas 3.2.5-1 y 3.2.5-2 para los materiales intercalados con Claritromicina y Azitromicina respectivamente.

**Tabla 3.2.5- 1.** Resultados de la caracterización de los materiales obtenidos por intercalación de **Claritromicina** en  $\gamma$ -ZrP en condiciones de microondas

Material <sup>1</sup>	t (min)/ T <sup>a</sup> (°C)	Rayos x de polvo				Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>3</sup>
		2θ- 1	2θ- 2	2θ- 3	distancia interlaminar (nm) <sup>2</sup>	%C	%H	%N	
(GC <sub>43</sub> ) <sub>mw</sub>	120/100	-	4.38	7.08	3.91	30.5 (30.6)	54 (5.6)	1.0 (0.9)	0.43
(GC <sub>45</sub> ) <sub>mw</sub>	11/100	2.21	4.45	7.37	3.88	32.2 (32.2)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.45
(GC <sub>57</sub> ) <sub>mw</sub>	6/100	2.06	4.05	6.06	4.34	35.9 (35.7)	5.9 (6.0)	1.1 (1.1)	0.57
(GC <sub>46</sub> ) <sub>mw</sub>	3/100	2.23	4.50	7.21	3.85	32.7 (32.5)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.46
(GC <sub>46(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	3/80	2.19	4.45	7.21	3.89	32.5 (32.5)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.46
(GC <sub>46(3)</sub> ) <sub>mw</sub>	3/60	2.23	4.40	7.28	3.87	32.5 (32.5)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.46

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -ZrP; C = Claritromicina; el subíndice indica el nivel de intercalación de Claritromicina en % respecto de 100 átomos de zirconio, las siglas mw indican que están hechos en microondas (microwave) y subíndice entre paréntesis se utiliza para diferenciar materiales con el mismo nivel de intercalación.

<sup>2</sup>Distancia interlaminar media obtenida a partir de los valores de las reflexiones obtenidas <sup>3</sup>  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_x(\text{H}_2\text{O})$ .

Sorprendentemente hemos conseguido un material perfectamente intercalado con Claritromicina en tan solo 3 minutos de reacción y en unas condiciones tan suaves como son 60°C.

**Tabla 3.2.5- 2.** Resultados de la caracterización de los materiales obtenidos por intercalación de Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP en condiciones de microondas

Material <sup>1</sup>	t(min)/ T <sup>a</sup> (°C)	Rayos x de polvo				Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>3</sup>
		2 $\theta$ - 1	2 $\theta$ - 2	2 $\theta$ - 3	distancia interlaminar (nm) <sup>2</sup>	%C	%H	%N	x
(GA <sub>34</sub> ) <sub>mw</sub>	120/100	2.60	5.21	7.80	3.39	26.9 (27.0)	5.2 (5.3)	1.6 (1.6)	0.34
(GA <sub>33</sub> ) <sub>mw</sub>	11/100	2.57	5.13	7.69	3.43	26.4 (26.6)	5.1 (5.3)	1.6 (1.6)	0.33
(GA <sub>31</sub> ) <sub>mw</sub>	9/100	2.53	5.07	7.63	3.48	25.7 (25.6)	5.2 (5.2)	1.7 (1.6)	0.31
(GA <sub>31(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	6/100	2.53	5.09	7.61	3.88	25.7 (25.6)	5.2 (5.2)	1.7 (1.6)	0.31
(GA <sub>26</sub> ) <sub>mw</sub>	6/80	3.82	7.65	-	2.30	23.0 (23.0)	4.9 (4.8)	1.6 (1.4)	0.26
(GA <sub>28</sub> ) <sub>mw</sub>	9/80	2.51	5.05	7.56	3.50	24.0 (24.1)	4.9 (4.9)	1.6 (1.5)	0.28

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -ZrP; A = Azitromicina; el subíndice indica el nivel de intercalación de Azitromicina en % respecto de 100 átomos de zirconio, mw indican que están hechos en microondas (microwave) y el subíndice entre paréntesis se utiliza para diferenciar materiales con el mismo nivel de intercalación. <sup>2</sup>Distancia interlaminar media obtenida a partir de los valores de las reflexiones obtenidas.

<sup>3</sup>ZrPO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>x</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>

Para los materiales de Azitromicina, las mejores condiciones de intercalación en cuanto a tiempo y temperatura han sido 6 minutos y 100°C, los experimentos realizados en condiciones más suaves no han dado lugar a una saturación del material, lo cual, es razonable, ya que como hemos mencionado varias veces, la Azitromicina se intercala de manera diferente, más lentamente debido a que difunde de forma más dificultosa.

En cualquier caso, con el uso del microondas se ha logrado disminuir el tiempo de síntesis nada menos que de 15 horas a 6 minutos, con el ahorro tanto energético como económico que esto supone.

Se vuelve a realizar el estudio de intercalación con cantidades crecientes de macrólida en las condiciones de microondas. Estas reacciones se han llevado a cabo en las condiciones óptimas de 3 minutos a 60°C para los materiales de

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: INTERCALACIÓN

Claritromicina y 6 minutos a 100°C para los materiales de Azitromicina, (Tabla 3.2.5- 1 y Tabla 3.2.5- 2), con cantidades crecientes de antibiótico. En la Tabla 3.2.5- 3 se resumen los resultados de análisis elemental y de difracción de RX de polvo de los materiales obtenidos con ambos antibióticos.

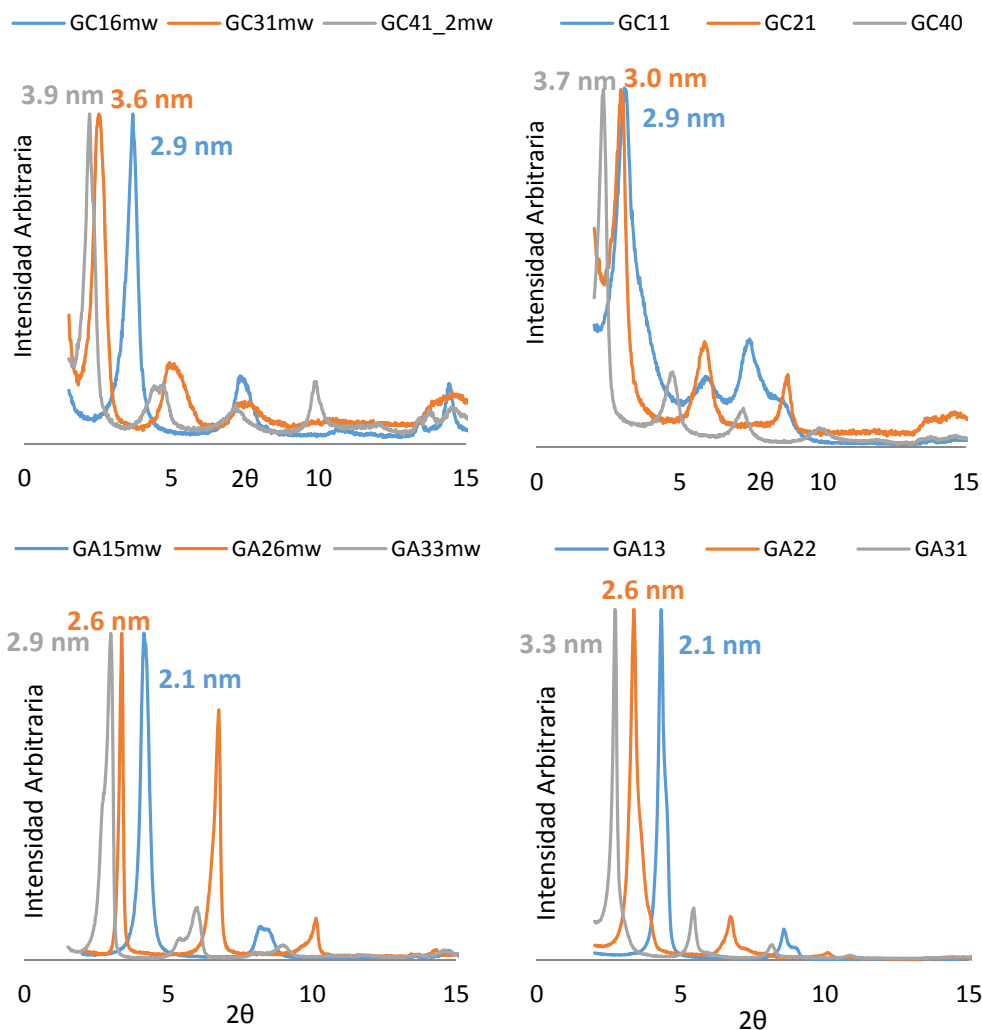
**Tabla 3.2.5- 3.** Resultados de la caracterización de los materiales obtenidos por intercalación de Claritromicina y Azitromicina en  $\gamma$ -ZrP en condiciones de microondas.

Material <sup>1</sup>	Relación molar inicial M/ $\gamma$ -ZrP	Rayos x de polvo				Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>3</sup>
		20-1	20-2	20-3	distancia interlaminar (nm) <sup>2</sup>	%C	%H	%N	
(GC <sub>9</sub> ) <sub>mw</sub>	0.1	3.79	7.43	11.8	2.38	10.9 (11.1)	2.9 (2.8)	0.5 (0.4)	0.09
(GC <sub>16</sub> ) <sub>mw</sub>	0.2	3.68	7.40	-	2.39	17.2 (17.3)	3.7 (3.6)	0.7 (0.5)	0.16
(GC <sub>31</sub> ) <sub>mw</sub>	0.4	2.52	4.98	7.50	3.56	26.4 (26.5)	4.9 (4.8)	1.0 (0.8)	0.31
(GC <sub>36</sub> ) <sub>mw</sub>	0.6	2.34	4.77	7.15	3.72	28.8 (28.8)	5.1 (5.1)	1.0 (0.9)	0.36
(GC <sub>39</sub> ) <sub>mw</sub>	0.8	2.29	4.75	7.19	3.76	30.0 (30.0)	5.2 (5.2)	1.0 (0.9)	0.39
(GC <sub>41</sub> ) <sub>mw</sub>	1.0	2.19	4.66	7.24	3.82	30.7 (30.7)	5.3 (5.3)	1.0 (0.9)	0.41
(GC <sub>41(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	1.5	2.21	4.44	7.17	3.88	31.0 (30.7)	5.3 (5.3)	1.0 (0.9)	0.41
(GC <sub>46(3)</sub> ) <sub>mw</sub>	3.0	2.23	4.40	7.28	3.87	32.5 (32.5)	5.5 (5.5)	1.0 (1.0)	0.46
(GA <sub>8</sub> ) <sub>mw</sub>	0.1	4.22	8.32	-	2.10	9.2 (9.6)	3.0 (3.1)	0.9 (0.6)	0.08
(GA <sub>15</sub> ) <sub>mw</sub>	0.2	4.15	8.20	-	2.14	16.1 (15.9)	3.7 (3.9)	1.2 (1.0)	0.15
(GA <sub>26(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	0.4	3.37	6.75	10.12	2.61	23.0 (23.1)	4.5 (4.8)	1.4 (1.4)	0.26
(GA <sub>29</sub> ) <sub>mw</sub>	0.6	3.21	6.05	9.02	2.87	24.8 (24.7)	4.7 (5.0)	1.4 (1.5)	0.29
(GA <sub>30</sub> ) <sub>mw</sub>	0.8	2.91	5.98	8.94	2.98	25.3 (25.2)	4.8 (5.1)	1.6 (1.6)	0.30
(GA <sub>31(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	1.0	3.17	6.03	8.97	2.88	25.7 (25.7)	4.9 (5.2)	1.6 (1.6)	0.31
(GA <sub>33(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	1.5	2.99	6.00	9.01	2.94	26.5 (26.6)	5.0 (5.3)	1.6 (1.6)	0.33
(GA <sub>31</sub> ) <sub>mw</sub>	3.0	2.53	5.02	7.62	3.84	25.7 (25.6)	5.2 (5.2)	1.7 (1.6)	0.31

<sup>1</sup> G =  $\gamma$ -ZrP, A = Azitromicina, C = Claritromicina, el subíndice indica el nivel de intercalación en % respecto de 100 átomos de zirconio, mw indica que están hechos en microondas (microwave) y subíndice entre paréntesis se utiliza para diferenciar materiales con el mismo nivel de intercalación. <sup>2</sup>Distancia interlaminar media obtenida a partir de los valores de las reflexiones obtenidas. <sup>3</sup>ZrPO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>)<sub>x</sub>(H<sub>2</sub>O) o ZrPO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>x</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>.

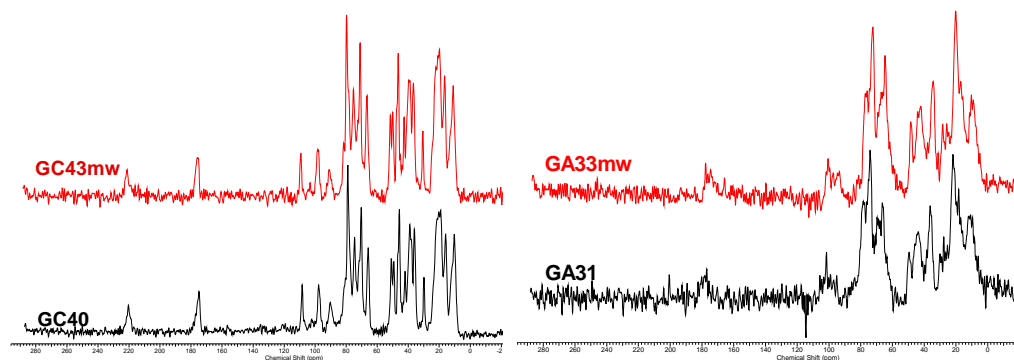
La Figura 3.2.5-1 contiene la difracción de RX de varios materiales representativos de cada uno de los antibióticos, con varios niveles de intercalación y varias distancias interlaminares.

En ellos que se puede apreciar que la cristalinidad de las muestras obtenidas en condiciones de microondas es similar a las obtenidas en condiciones habituales.



**Figura 3.2.5- 1.** Difractogramas de RX de polvo de varios materiales representativos GA y GC sintetizados en condiciones de microondas (Izquierda) en comparación con los materiales GA y GC obtenidos en condiciones habituales (derecha)

Las distancias de RX obtenidas están en concordancia con los niveles de intercalación obtenidos y no presentan diferencias significativas con respecto a los resultados obtenidos en condiciones habituales de 15 h en la estufa.

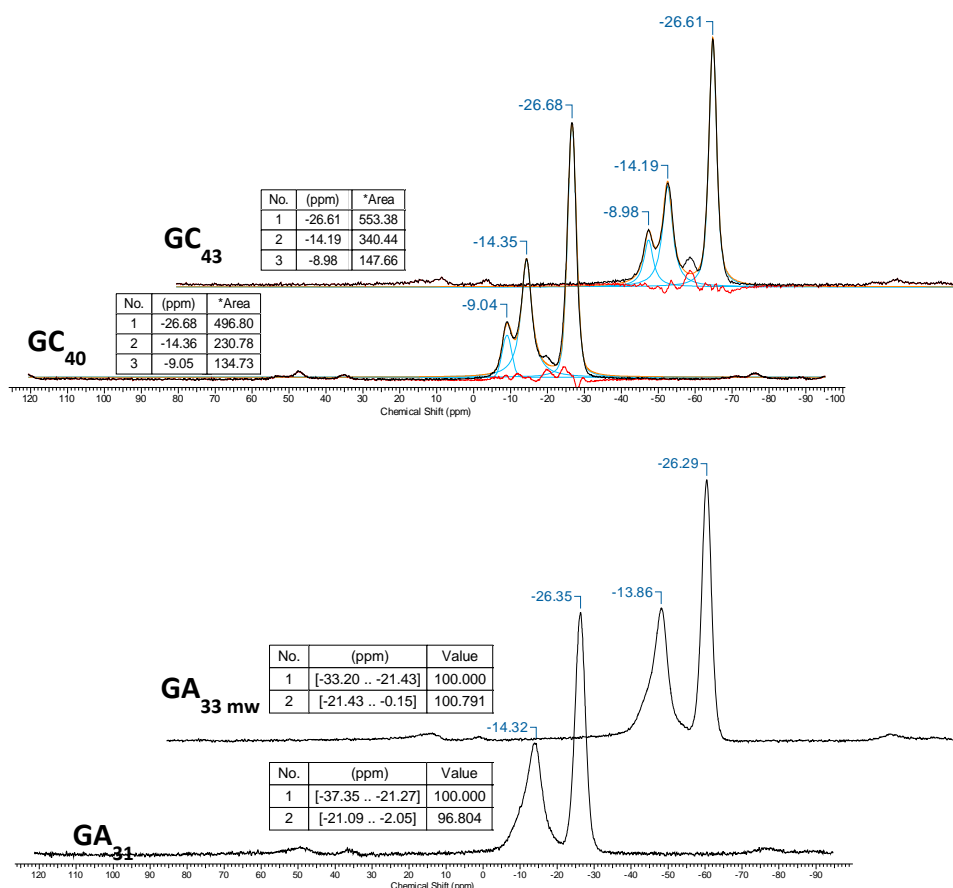


**Figura 3.2.5- 2.** CPMAS<sup>13</sup>C-RMN de sólidos de los materiales (**GC<sub>43</sub>**)<sub>mw</sub> y (**GA<sub>33</sub>**)<sub>mw</sub> (rojos) en comparación con los materiales **GC<sub>40</sub>** y **GA<sub>31</sub>** (negros).

En la Figura 3.2.5-2 se representan los resultados de resonancia de <sup>13</sup>C de sólidos de dos materiales sintetizados en el microondas y su comparación con los materiales similares sintetizados en estufa.

En ellos se aprecia la similitud en cuanto a las señales de carbono existentes en estos materiales obtenidos en tiempos tan cortos (3 y 6 minutos respectivamente), comparado con los materiales similares obtenidos en condiciones habituales de 15 horas.

La Figura 3.2.5-3 contiene los espectros MAS<sup>31</sup>P-RMN en estado sólido de dos materiales sintetizados bajo condiciones de microondas ((**GC<sub>43</sub>**)<sub>mw</sub> y (**GA<sub>33</sub>**)<sub>mw</sub>) comparados con los espectros obtenidos de materiales similares **GC<sub>40</sub>** y **GA<sub>31</sub>**.

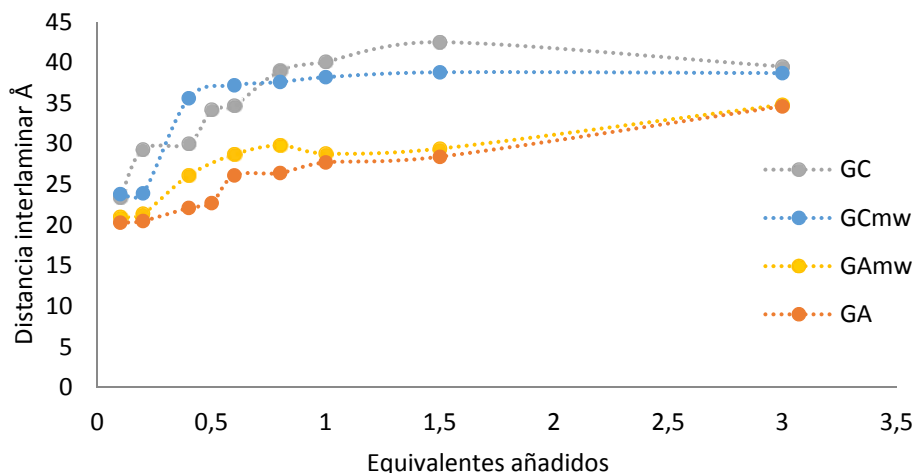


**Figura 3.2.5- 3.** MAS<sup>31</sup>P-RMN en estado sólido de los materiales (GC<sub>43</sub>)<sub>mw</sub> y (GA<sub>33</sub>)<sub>mw</sub> en comparación con los materiales GC<sub>40</sub> y GA<sub>31</sub>.

En los espectros se aprecian las señales típicas asignables a los fosfatos no intercambiables (-27 ppm) y los fosfatos que se sitúan hacia la región interlaminar (-14 ppm)

En el caso del material (GA<sub>33</sub>)<sub>mw</sub> no hemos podido llevar a cabo la deconvolución debido a la imposibilidad de sacar un pico en la región de -9 ppm, por lo que en la figura se representan los valores de integrales obtenidos. La presencia de las señales típicas de la fase  $\gamma$  indica que las condiciones de microondas no producen su alteración, como por ejemplo isomerización a la fase  $\alpha$ .

La Figura 3.2.5-4 muestra la representación de las distancias interlaminares obtenidas de los materiales intercalados con ambos antibióticos en las condiciones habituales y de microondas.



**Figura 3.2.5- 4.** Representación gráfica de los resultados de distancia interlaminaar de los materiales  $(GC)_{mw}$  y  $(GA)_{mw}$  comparados con los materiales GC y GA

Si atendemos a los materiales de Claritromicina, la distancia interlaminaar llega a un máximo que indica la saturación del material y la formación de la bicapa. Este máximo se produce entre 3.8 y 4.2 nm en función del número de moléculas intercaladas y la posición de éstas.

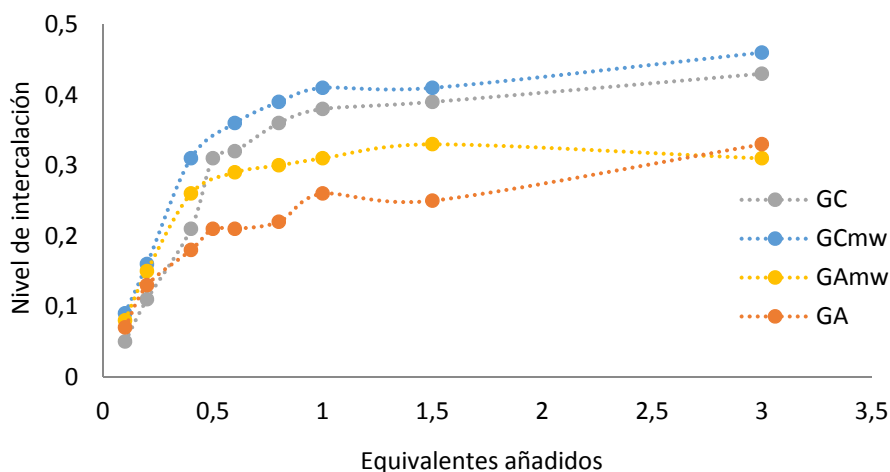
En el caso de los materiales  $(GC_{xx})_{mw}$ , la distancia máxima se obtiene con la adición de 0.6 equivalentes de Claritromicina al medio de reacción, mientras que en los materiales  $GC_{xx}$  es necesaria la adición de 0.8 equivalentes, esto es un 25% menos de antibiótico a emplear en el caso del uso del microondas para la obtención de un resultado similar.



En el caso de los materiales  $\text{GA}_{xx}$  y  $(\text{GA}_{xx})_{mw}$ , como ya hemos visto antes, la distancia interlaminar es bastante menor debido a la colocación del antibiótico entre las láminas. En su caso, la formación de la bicapa produce distancias interlaminares de 2.8 nm, aunque en este caso la distancia de la bicapa aumenta hasta 3.4 nm dependiendo de la saturación.

Resulta mucho más llamativa la mejora, con el uso de condiciones de microondas en la síntesis de materiales  $(\text{GA}_{xx})_{mw}$ , en los cuales se obtiene una distancia de doble capa a partir de la adición de 0.6 equivalentes de Azitromicina en el medio mientras que en el caso de los  $\text{GA}_{xx}$  eran necesarios al menos 1.5 equivalentes. Esto es una disminución en la cantidad de antibiótico necesaria del 60%.

La Figura 3.2.5-5 contiene la representación de los resultados nivel de intercalación de los materiales  $\text{GC}_{xx}$ ,  $\text{GA}_{xx}$ ,  $(\text{GC}_{xx})_{mw}$  y  $(\text{GA}_{xx})_{mw}$ .

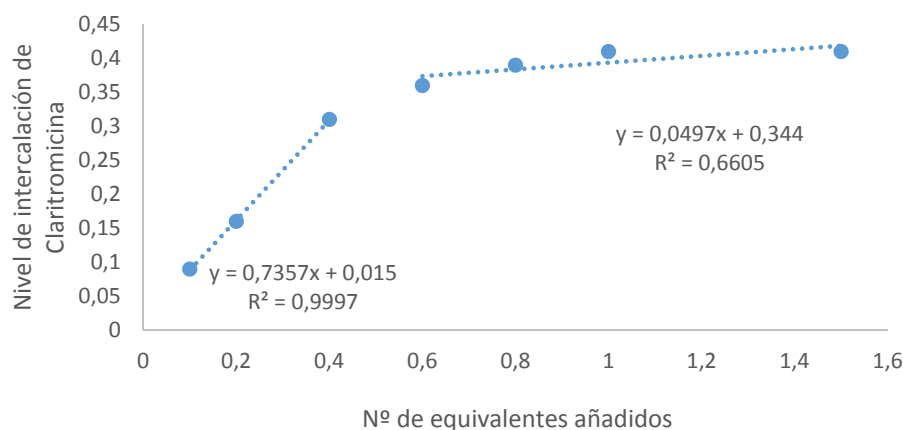


**Figura 3.2.5- 5.** Representación gráfica de los resultados de intercalación de los materiales  $(\text{GC}_{xx})_{mw}$  y  $(\text{GA}_{xx})_{mw}$  comparados con los materiales  $\text{GC}_{xx}$  y  $\text{GA}_{xx}$

La tendencia en el caso del nivel de intercalación es la misma, una notable mejora en los materiales obtenidos por medio del microondas que se traduce en una mayor intercalación en todos los puntos de la curva para los materiales  $\text{GC}_{xx}$  y  $(\text{GC}_{xx})_{mw}$ , aunque se acercan mucho en sus valores.

Mucho más llamativa es la mejora en los materiales  $(\text{GA}_{xx})_{mw}$  con respecto a los  $\text{GA}_{xx}$ . Como se veía reflejado en la distancia interlaminar, con tan solo 0.6 equivalentes de Azitromicina se obtiene un nivel de intercalación de 0.3 moléculas de Azitromicina por átomo de Zr.

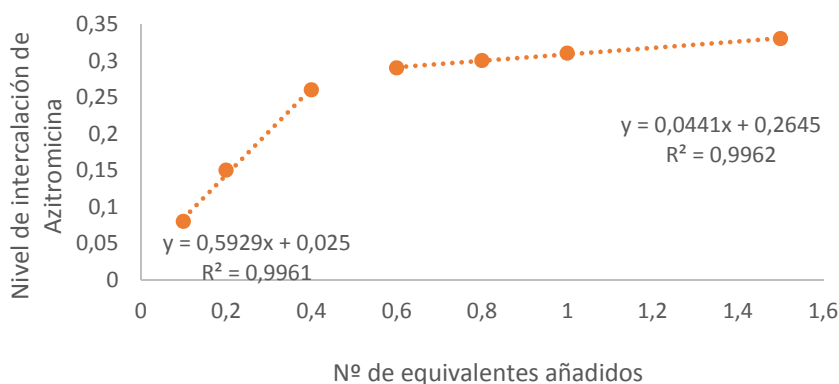
La Figura 3.2.5- 6 contiene una ampliación de la Figura 3.2.5- 5 con el cálculo de las pendientes de los materiales  $(\text{GC}_{xx})_{mw}$ .



**Figura 3.2.5- 6.** Ampliación de la curva de intercalación de los materiales  $(\text{GC}_{xx})_{mw}$  para el estudio de sus diferentes pendientes.

La figura muestra una primera fase de la curva en la cual, la entrada de antibiótico es de, aproximadamente, un 75%, mientras que en condiciones normales entra cerca del 50% del antibiótico puesto en la reacción. Este aumento de la pendiente es muy significativo, ya que como se ha mencionado antes supone

un ahorro del 25% de antibiótico necesario para la saturación del material. Tras este aumento efectivo de intercalación, se llega a la formación de la bicapa, lo cual dificulta la difusión de nuevas moléculas dentro del material y la entrada de nuevas moléculas disminuye al 5%, más cercano al 4% observado en el caso de los materiales **GC<sub>xx</sub>**.



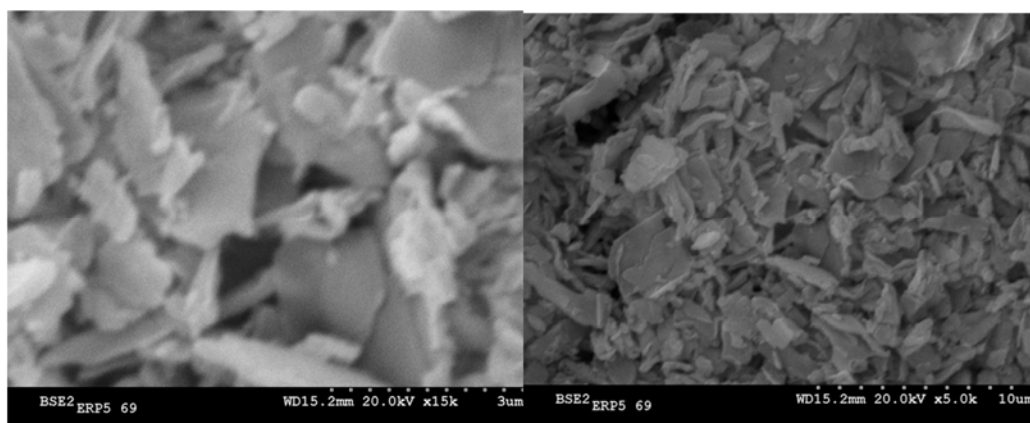
**Figura 3.2.5- 7.** Ampliación de la curva de intercalación de los materiales **(GA<sub>xx</sub>)<sub>mw</sub>** para el estudio de sus diferentes pendientes.

La Figura 3.2.5-7 contiene una división de la tendencia de entrada de macrólida en su estado inicial y final en los materiales **(GA<sub>xx</sub>)<sub>mw</sub>**.

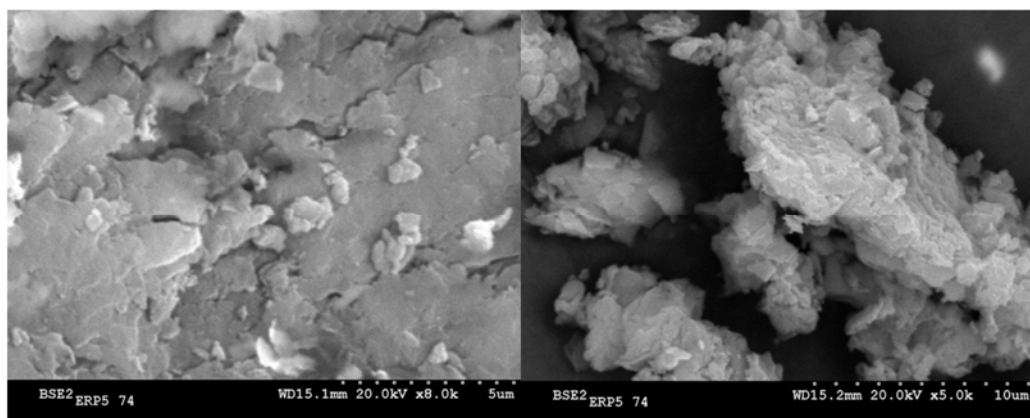
La mejora en los resultados de en la síntesis de éstos materiales vuelve a ponerse de manifiesto, ya que la entrada inicial es del 60% de la Azitromicina puesta en el medio, para luego disminuir al 4% cuando la saturación dificulta la entrada de moléculas nuevas. Con respecto a los materiales **GA<sub>xx</sub>**, en los cuales, la entrada inicial era de un 30% y un 6% en la zona de saturación (figura 3.2.4-4) el incremento en la efectividad de intercalación es de nuevo impresionante, de un 100%, ya que la eficacia del microondas en la entrada inicial es del doble.

Se han realizado también experimentos MEB (Microscopía electrónica de barrido) de dos materiales intercalados con Claritromicina. El material **GC<sub>43</sub>** y el **(GC<sub>46(3)</sub>)<sub>mw</sub>** obtenido a partir de condiciones de microondas, a modo de ejemplo comparativo, para observar la forma macroscópica de ambos materiales.

En las Figuras 3.2.5- 8 y 9 se representan las imágenes.



**Figura 3.2.5- 8:** Imágenes MEB del material **GC<sub>43</sub>** intercalado con Claritromicina



**Figura 3.2.5- 9:** Imágenes MEB del material **(GC<sub>46(3)</sub>)<sub>mw</sub>** intercalado con Claritromicina en condiciones de microondas

Como podemos apreciar en las imágenes MEB, la estructura laminar de la fase  $\gamma$ -ZrP se mantiene tras la intercalación.

Se aprecian ciertas diferencias en las imágenes del material obtenido en condiciones normales (Figura 3.2.5- 8) y el obtenido en condiciones de microondas (Figura 3.2.5- 9). A simple vista, apreciamos que las láminas del material **(GC<sub>46(3)</sub>)<sub>mw</sub>** se presentan más apelmazadas, éstas diferencias pueden ser debidas a las diferencias en el procedimiento, aunque en los dos casos, las reacciones se llevan a cabo con cierta presión, en el caso del microondas, la presión, y el bajo tiempo de reacción, pueden provocar que las moléculas no tengan tiempo suficiente para colocarse entre las láminas de igual forma que en el caso de las condiciones normales. Aún estamos estudiando la disposición de las moléculas dentro de los materiales.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

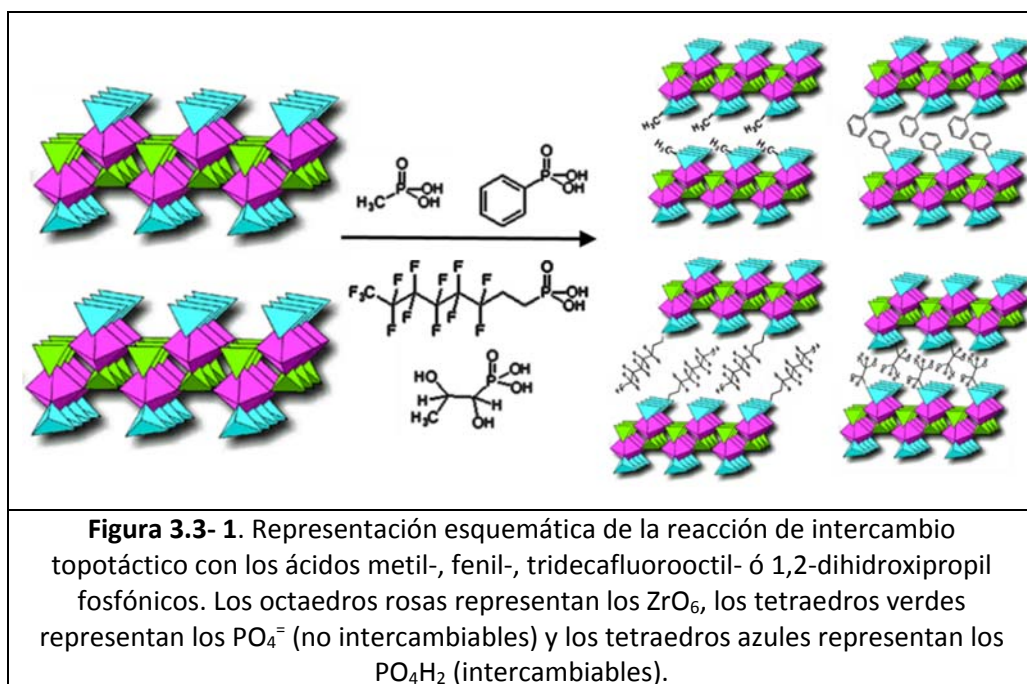
FASES GAMMA  
MODIFICADAS POR  
INTERCAMBIO  
FOSFATO/FOSFONATO





### 3.3.-Síntesis de fosfatos de zirconio modificados con fosfonatos orgánicos

Como se ha comentado en la Introducción, una de las propiedades más importantes de la superficie de la lámina de la fase  $\gamma$ -ZrP, es que puede modificarse mediante intercambio topotáctico fosfato-fosfonato. Cada fosfato presenta dos grupos OH ácidos hacia la región interlaminar. Sin embargo un fosfonato sólo posee uno y además proyecta hacia la región interlaminar un resto carbonado. El tamaño y polaridad de éste podrá condicionar la cantidad y disposición de las especies que se intercalen posteriormente, concretamente Claritromicina y Azitromicina.



El intercambio topotáctico se ha llevado a cabo con diversas proporciones de ácidos metil-, fenil-, tridecafluorooctil- ó 1,2-dihidroxipropil fosfónicos (Figura 3.3- 1) con objeto de ver el efecto, como se acaba de mencionar, del tamaño y

polaridad de las cadenas. Para ello, se dispersa una determinada cantidad de fase  $\gamma$ -ZrP en una mezcla de agua: acetona al 50% (100 mL por gramo de  $\gamma$ -ZrP), se somete a un proceso de exfoliación de al menos 20 minutos a 80°C, sobre ello se adiciona una disolución del ácido fosfónico que contiene los equivalentes que queremos adicionar. Esto se mantiene a 80°C durante 15 horas, o 40 minutos a 130°C en el microondas.

Pasado el tiempo de reacción, los materiales obtenidos se separan por centrifugación y se lavan una vez con agua y una vez con acetona, centrifugando el sólido cada vez. Tras el proceso de lavado, los materiales húmedos se secan en la estufa a 100°C una noche y se acondicionan durante dos días en un desecador provisto de BaCl que le proporciona una atmósfera con un 90% de humedad relativa.

3.3.1.- Intercambio topotáctico con ácido metil fosfónico: obtención de materiales  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_y(\text{H}_2\text{O})$ : (GMe)

En la Tabla 3.3-1 se resumen los resultados de los materiales más representativos obtenidos, tanto en condiciones habituales, como en condiciones de microondas.

Tabla 3.3- 1

<sup>1</sup> Material	<sup>3</sup> Equivalentes añadidos de MePO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	<sup>4</sup> Distancia interlaminar (nm)	Análisis elemental (calculado)		<sup>5</sup> Fórmula molecular	
			%C	%H	y	z
GMe <sub>50</sub>	0.5	1.25	1.97(1.94)	2.12(2.12)	0.50	1.5
(GMe <sub>35</sub> ) <sub>mw</sub>	0.5	1.24	1.30(1.36)	1.97(1.97)	0.35	1.5
<sup>2</sup> (GMe <sub>35(2)</sub> ) <sub>mw</sub>	0.5	1.24	1.36(1.36)	1.98(1.97)	0.35	1.5
GMe <sub>50(2)</sub>	1.0	1.23	1.99(1.97)	1.97(1.95)	0.50	1.2
(GMe <sub>50</sub> ) <sub>mw</sub>	1.0	1.23	1.93(1.97)	1.95(1.95)	0.50	1.2
GMe <sub>50(3)</sub>	2.0	1.24	2.30(2.10)	1.65(1.55)	0.50	0.5
(GMe <sub>66</sub> ) <sub>mw</sub>	2.0	1.25	2.66(2.64)	2.02(2.01)	0.66	1.0
<sup>6</sup> GMe <sub>72</sub>	2.0	1.23	2.86(2.84)	2.14(2.17)	0.72	1.2
<sup>7</sup> (GMe <sub>60</sub> ) <sub>mw</sub>	2.0	1.25	2.22(2.35)	2.10(2.11)	0.60	1.2
GMe <sub>65</sub>	10	1.24	2.49(2.52)	2.15(2.26)	0.65	1.5
(GMe <sub>80</sub> ) <sub>mw</sub>	10	1.24	3.27(3.30)	1.82(1.87)	0.80	0.5

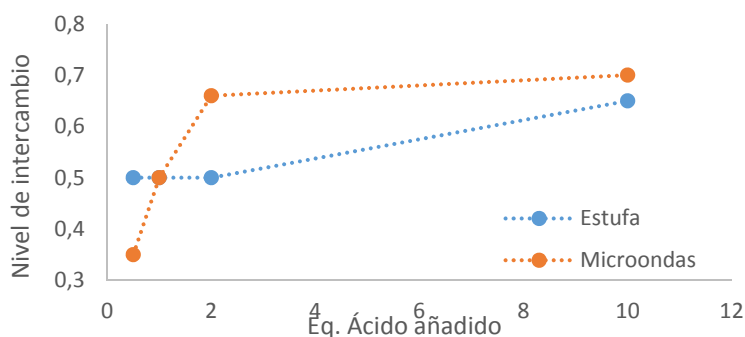
<sup>1</sup>En el acrónimo del material se expresa como mw la síntesis en condiciones de microondas.

<sup>2</sup>Condiciones de microondas 90 minutos 120°C. <sup>3</sup>mmol de ácido /mmol γZrP. <sup>4</sup>Obtenida a partir de la difracción de RX policristal. <sup>5</sup>ZrPO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>(CH<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>y</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>z</sub>. <sup>6</sup>Condiciones de reacción 4 días a 80°C; <sup>7</sup>Condiciones de microondas 11h 160°C (equivalentes a 40 días y 80°C)

Lo primero que hay que recalcar es que el uso del horno microondas supone un ahorro de tiempo y energía espectacular en comparación con la estufa convencional, ya que pasamos de 15 horas a 40 minutos de reacción, consiguiendo incluso mejores resultados en casi todos los casos.

Si diferenciamos los materiales obtenidos en la estufa de los obtenidos en el microondas, la evolución del nivel de intercambio es diferente. En el microondas, según aumentamos la cantidad de ácido puesta en el medio de reacción, el nivel de intercambio aumenta rápidamente hasta llegar al entorno del 70%, a través de un

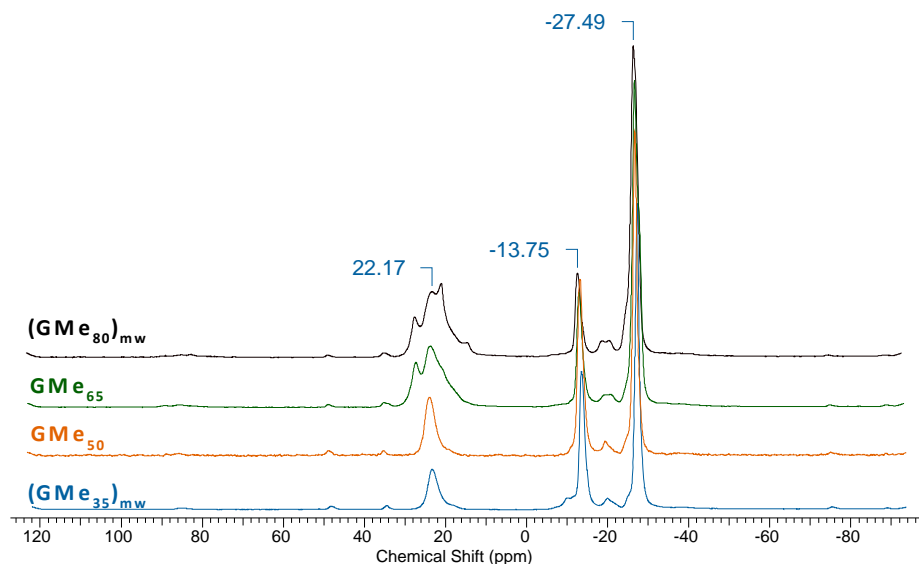
incremento logarítmico hasta los 2 equivalentes, a partir de los cuales no se observa prácticamente variación.



**Figura 3.3- 2.** Representación gráfica de los resultados de intercambio obtenidos en función del ácido metilfosfónico empleado.

Por otro lado, en los materiales obtenidos en la estufa, la incorporación es prácticamente lineal, de forma que se produce un fácil intercambio del 50% de los ácidos pero, sólo aumentando los equivalentes de ácido añadido hasta niveles de 10 equivalentes, se consigue un aumento de éste.

En la Figura 3.3-3 se muestran los espectros MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN de algunos materiales representativos, como son el  $(\text{GMe}_{35})_{\text{mw}}$ ,  $\text{GMe}_{50}$ ,  $\text{GMe}_{65}$  y  $(\text{GMe}_{80})_{\text{mw}}$ , de forma que podemos comparar la síntesis en microondas con la síntesis en estufa, y además podemos ver el efecto de la adición de un mayor número de equivalentes de ácido.



No.	(ppm)	Value
1	[-33.61 .. -23.72]	100.000
2	[-17.31 .. -4.18]	65.091
3	[14.86 .. 30.12]	34.135

No.	(ppm)	Value
1	[-32.32 .. -23.35]	100.000
2	[-16.34 .. -9.88]	55.177
3	[15.35 .. 27.48]	49.011

No.	(ppm)	Value
1	[-35.44 .. -23.49]	100.000
2	[-17.50 .. -4.62]	31.766
3	[9.90 .. 25.17]	48.000
4	[25.17 .. 31.13]	15.028

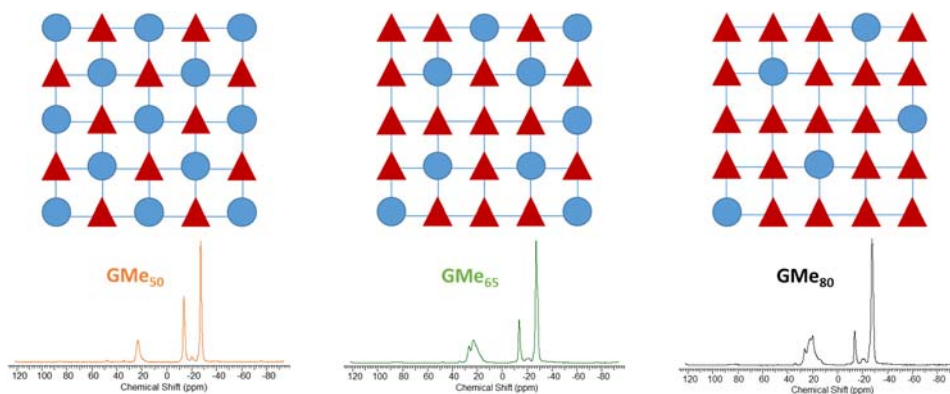
  

No.	(ppm)	Value
1	[-34.49 .. -23.13]	100.000
2	[-17.44 .. -7.63]	20.834
3	[11.32 .. 31.13]	79.490

**Figura 3.3-3:** Espectros MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN de los materiales indicados

Los espectros muestran las señales típicas de la fase  $\gamma$ -ZrP a -27 y -13 ppm para los fosfatos internos y los intercambiables, respectivamente, y de los grupos fosfonato en torno a 22 ppm. Con el fin de facilitar la vista de los espectros, los valores de las integrales se muestran en las tablas. Como se puede ver en éstas, las integrales de los fosfonatos orgánicos presentan una gran concordancia con la fórmula molecular obtenida mediante el análisis elemental. Por otro lado, se puede observar que al sobrepasar el número de fosfonatos orgánicos del 50%, comienza a producirse un desdoblamiento de las señales de los fosfonatos orgánicos. Este desdoblamiento se puede explicar por diferencias en el grado de hidratación de material y del entorno químico que rodea a los grupos fosfonato. En la Figura 3.3-4

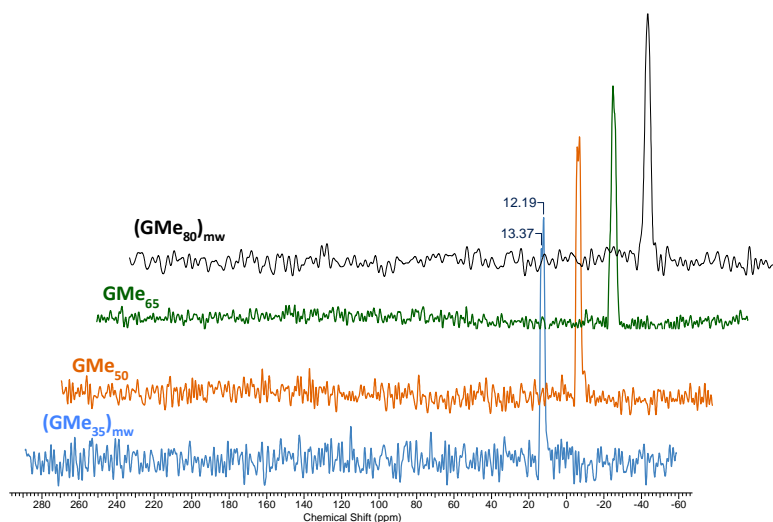
se muestra un esquema de las posibles posiciones que ocuparían los fosfatos y fosfonatos en varias situaciones para explicar de forma visual la variación en el entorno químico de estos grupos.



**Figura 3.3-4.** Representación esquemática de las láminas de **GMe<sub>50</sub>**, **GMe<sub>65</sub>** y **GMe<sub>80</sub>**. Los círculos azules representan fosfatos intercambiables y los triángulos rojos representan fosfonatos orgánicos.

Hasta llegar al 50%, los grupos fosfonato orgánico (triángulos rojos en la figura) se rodean por completo de ácidos  $\text{H}_2\text{PO}_4$  con mayor capacidad de establecer enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua presentes en la región interlaminar. Al aumentar el porcentaje de intercambio al 65%, algunos de los fosfonatos orgánicos se rodean de menos grupos ácidos que forman enlaces de hidrógeno, por lo que comienza a aparecer un pequeño desdoblamiento de la señal. Al llegar a un intercambio mayor del 80% el desdoblamiento se acentúa

debido a la variación del entorno químico<sup>116</sup> (menor grado de hidratación) o a una baja cristalinidad.<sup>117</sup>



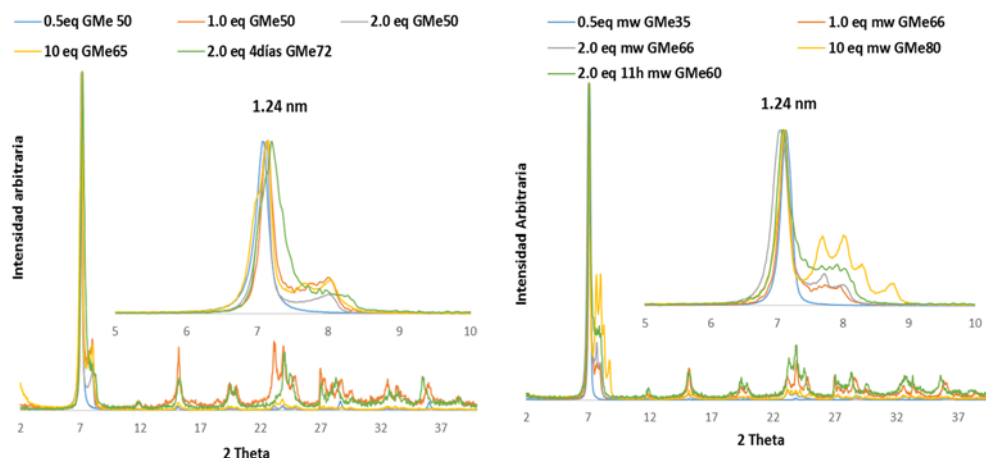
**Figura 3.3-5.** CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de varios de los materiales obtenidos (de abajo a arriba,  $(\text{GMe}_{35})_{\text{mw}}$ ,  $\text{GMe}_{50}$ ,  $\text{GMe}_{65}$  y  $(\text{GMe}_{80})_{\text{mw}}$ ).

El espectro de CP-MAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido, muestra una única señal perteneciente a un doblete con una constante de acoplamiento  $^1J_{\text{PC}} = 119.5 \text{ Hz}$ , acorde con lo esperado en el grupo metilo del ácido metilfosfónico, que ahora forma parte de las láminas.

La Figura 3.3-6 contiene las difracciones de RX de los materiales obtenidos, que nos ofrecen la distancia interlaminar de éstos. En la leyenda se anota el acrónimo del material obtenido y los equivalentes de ácido empleados en la reacción.

<sup>116</sup> Fabrice Odobel, Dominique Massiot, Benjamin S. Harrison, and Kirk S. Schanze; "Photoinduced Energy Transfer between Ruthenium and Osmium tris-Bipyridine Complexes Covalently Pillared into  $\gamma\text{-ZrP}$ "; *Langmuir* **2003**, 19, 30-39.

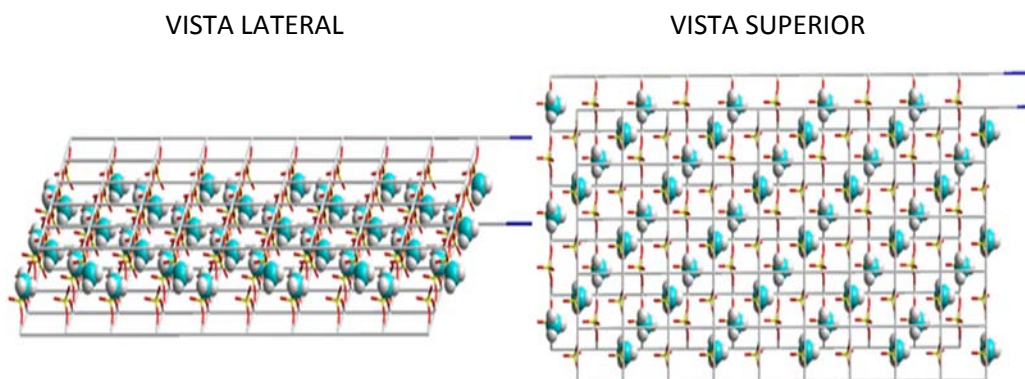
<sup>117</sup> Jérémy Chabé, Michel Bardet, Gérard Gébel; "NMR and X-ray diffraction study of the phases of zirconium phosphate incorporated in a composite membrane Nafion  $\gamma\text{-ZrP}$ "; *Solid State Ionics* **229** (2012) 20-25



**Figura 3.3-6.** Difracción de rayos X de los materiales indicados

La distancia interlaminar observada en estos materiales no varía prácticamente nada en función del nivel de intercambio y se mantiene muy cercana a la distancia que ostenta la fase gamma nativa, lo que está de acuerdo con el pequeño tamaño que tiene el ácido que estamos incorporando a las láminas.

La Figura 3.3-7 contiene un modelo simplificado de un material estándar **GMe<sub>50</sub>**, calculado con el programa hyperchem, cuya distancia interlaminar está de acuerdo con la obtenida experimentalmente.



**Figura 3.3-7.** Modelo simplificado del material **GMe<sub>50</sub>**. Sólo se muestra el entramado de fosfatos superficiales y metilfosfonato. Se han resaltado los grupos metilo en modelo de bolas.



3.3.2.-Intercambio topotático con ácido fenilfosfónico: obtención de materiales  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{C}_6\text{H}_7\text{PO}_3)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ , (GPh)

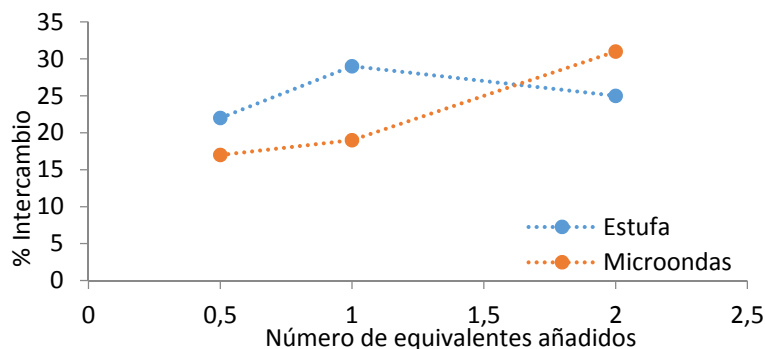
La reacción de intercambio se lleva a cabo en las condiciones indicadas en el apartado anterior. En la Tabla 3.3-2 se resumen los materiales obtenidos y los resultados experimentales de distancia interlamina y análisis elemental a partir del cual obtenemos la fórmula molecular.

Tabla 3.3- 2						
<sup>1</sup> Material	<sup>3</sup> Eq añadidos $\text{PhPO}_3\text{H}_2$	<sup>4</sup> Distancia interlamina (nm)	Análisis elemental (calculado)		<sup>5</sup> Fórmula molecular	
			%C	%H	y	z
<b>GPh<sub>22</sub></b>	0.5	1.42	4.76(4.77)	2.00(2.15)	0.22	2.0
<sup>2</sup> (GPh <sub>17</sub> ) <sub>mw</sub>	0.5	1.42	3.79(3.78)	1.91(1.94)	0.17	1.7
<b>GPh<sub>29</sub></b>	1.0	1.42	6.20(6.30)	2.11(2.08)	0.29	1.7
<b>(GPh<sub>19</sub>)<sub>mw</sub></b>	1.0	1.40	4.21(4.21)	1.96(1.97)	0.19	1.7
<sup>6</sup> GPh <sub>25</sub>	2.0	1.52	5.25(5.39)	2.20(2.18)	0.25	2.0
<sup>7</sup> (GPh <sub>31</sub> ) <sub>mw</sub>	2.0	1.52	6.52(6.61)	2.15(2.25)	0.31	2.0

<sup>1</sup>En el acrónimo del material se expresa como mw la síntesis en condiciones de microondas.  
<sup>2</sup>Condiciones de microondas 40 minutos, 130°C. <sup>3</sup>mmol de ácido /mmol γZrP. <sup>4</sup>Obtenida a partir de la difracción de RX policristal. <sup>5</sup> $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_1\text{-}\gamma(\text{C}_6\text{H}_7\text{PO}_3)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ . <sup>6</sup>Condiciones de reacción 4 días a 80°C.  
<sup>7</sup>Condiciones de microondas 11h 160°C.

La tabla nos muestra, como en la ocasión anterior, que el nivel de intercambio obtenido es moderado, menor que en el caso del ácido metilfosfónico. Si diferenciamos las condiciones de microondas y de la estufa, se vuelve a repetir el patrón que habíamos percibido en el caso del intercambio con metilfosfónico, al utilizar la estufa, el intercambio producido no depende tanto del número de equivalentes, mientras que, en el caso del uso del horno microondas, tiene una

relación más directa de aumento del porcentaje con el aumento de la cantidad de ácido empleado (Figura 3.3- 8).

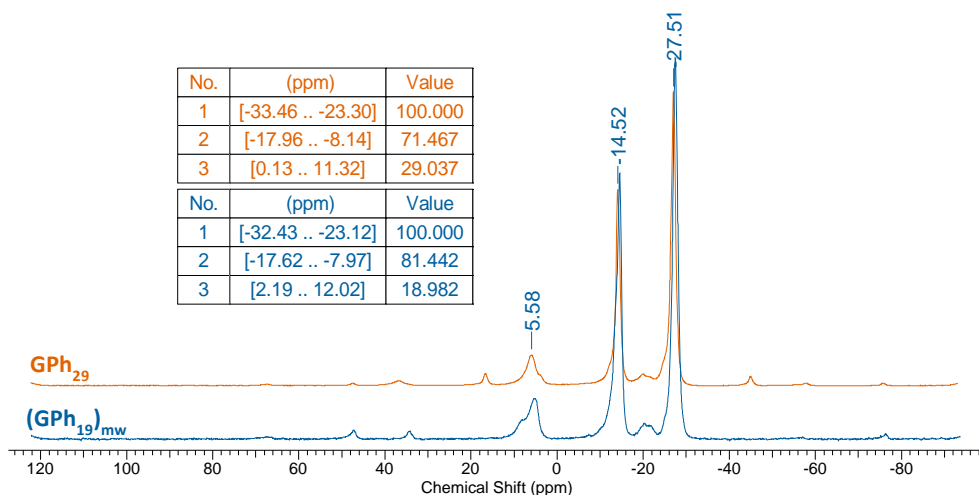


**Figura 3.3-8.** Representación gráfica de los resultados de intercambio obtenidos en función del ácido fenilfosfónico añadido.

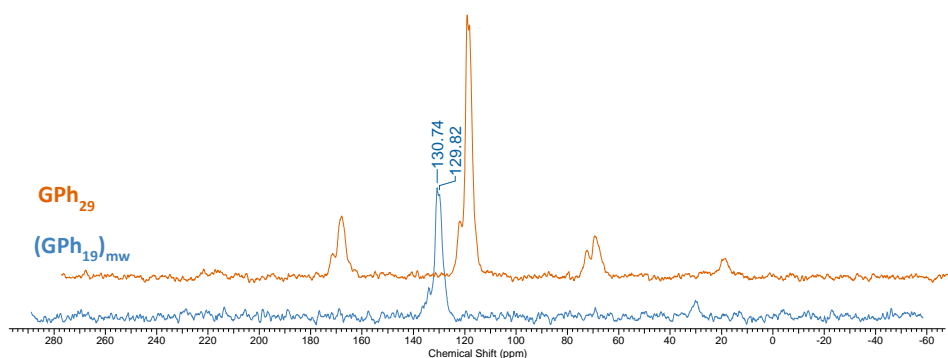
En esta ocasión, no hemos llegado a conseguir un intercambio mayor del 30% de ácido fenilfosfónico, lo que concuerda con los resultados obtenidos por otros autores.<sup>118</sup>

Hemos llevado a cabo la reacción con 2 equivalentes de ácido durante 4 días, asumiendo que el intercambio en estas condiciones será de aproximadamente el 25%<sup>118</sup> y por otro lado, se lleva a cabo ésta misma en el microondas durante 11h a 160°C con la intención de forzar la difusión y obtener un mayor intercambio, pero éste se ha mantenido en torno al 30% en ambos casos (entradas 5 y 6 de la Tabla 3.3-2).

<sup>118</sup> G. Alberti, E. Giontella, and S. Murcia-Mascaro's. "Mechanism of the Formation of Organic Derivatives of  $\gamma$ -Zirconium Phosphate by Topotactic Reactions with Phosphonic Acids in Water and Water-Acetone Media". *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2844-2849



**Figura 3.3-9.** MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN en estado sólido de los materiales intercambiados con ácido fenilfosfónico (la integrales están representadas en las tablas con el fin de simplificar la figura).



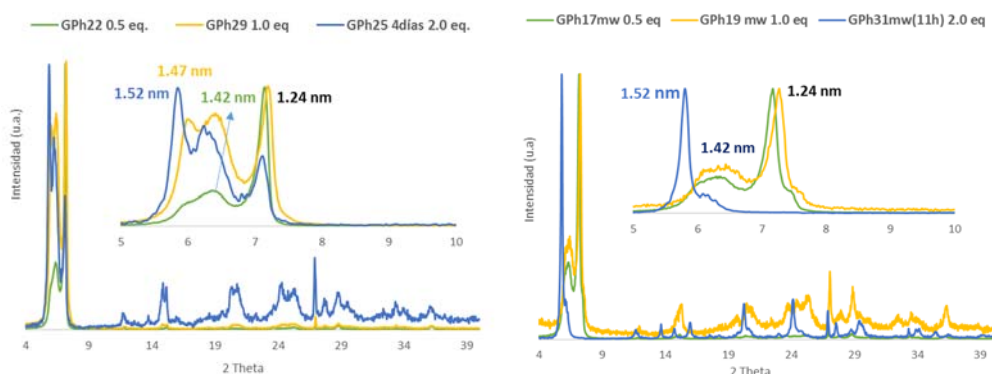
**Figura 3.3-10.** CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los materiales intercambiados con ácido fenilfosfónico.

Las Figuras 3.3-9 y 3.3-10 muestran los espectros de RMN en estado sólido de dos materiales representativos, uno de ellos sintetizado en microondas. En los espectros MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN se observan las señales típicas de fosfatos internos (-27 ppm), fosfatos externos o intercambiables (-14 ppm) y fosfonatos orgánicos (5.5

ppm). Las integrales muestran valores acordes con las fórmulas moleculares obtenidas mediante el análisis elemental.

El espectro CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra una señal que engloba el grupo de señales características del ácido fenilfosfónico entre 120 y 140 ppm.

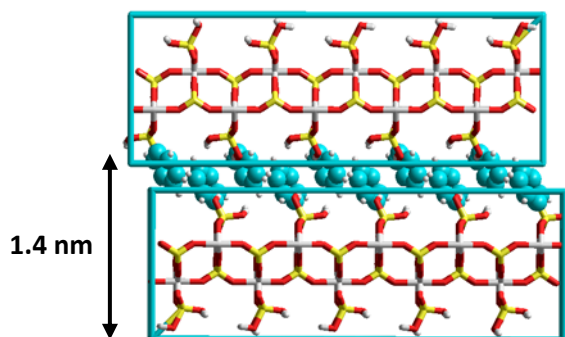
La Figura 3.3-11 contiene los resultados de difracción de RX de los materiales obtenidos, a partir de los cuales, obtenemos la distancia interlamilar.



**Figura 3.3-11.** Difracción de RX de polvo de los materiales intercambiados con ácido fenilfosfónico.

La difracción de rayos X desvela que los materiales de cristalinidad más uniforme son los obtenidos a tiempos más largos de reacción, **GPh<sub>25</sub>** y **(GPh<sub>31</sub>)<sub>mw</sub>**. Esta última muestra pone de manifiesto de nuevo las ventajas del uso de las condiciones de microondas, no sólo para disminuir de forma drástica el tiempo de reacción, sino para aumentar muy significativamente la cristalinidad y uniformidad del material. En todos los casos, excepto en **(GPh<sub>31</sub>)<sub>mw</sub>**, se observa el pico correspondiente a una distancia de 1.24 nm, perteneciente a la fase  $\gamma$ -ZrP nativa.

En la Figura 3.3-12 se muestra la modelización molecular de un material con un intercambio del 22% de ácidos, coherente con la distancia interlamilar obtenida por difracción de RX.



**Figura 3.3- 12.** Modelización molecular del material **GPh<sub>22</sub>** con una distancia interlaminar de 1.4 nm.

Los modelos sugieren una imbricación de las capas, que dificultaría una incorporación elevada de ácido fenilfosfónico y explicaría el limitado nivel máximo de intercambio logrado (31%).

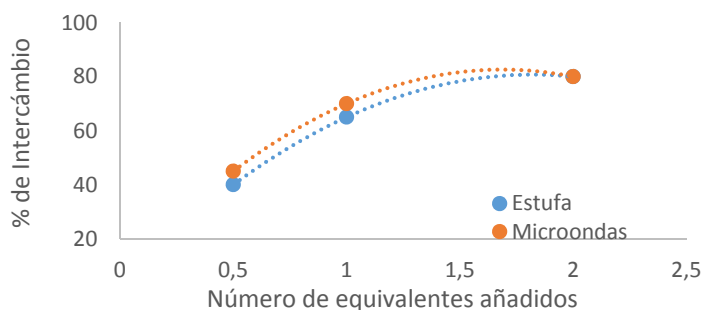
3.3.3.-Intercambio topotáctico con ácido tridecafluorooctil fosfónico: obtención de materiales  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_{13}\text{PO}_3)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ , (GFOP)

Los resultados de los materiales intercambiados con el ácido tridecafluorooctil fosfónico se muestran en la Tabla 3.3- 3.

<b>Tabla 3.3- 3.</b>						
<sup>1</sup> Material	<sup>3</sup> Eq añadidos FOP	<sup>4</sup> Distancia Interlaminar (nm)	Análisis elemental (calculado)		<sup>5</sup> Fórmula molecular	
			%C	%H	y	z
<b>GFOP<sub>40</sub></b>	0.5	2.10	8.52(8.51)	1.67(1.70)	0.40	2.0
<sup>2</sup> ( <b>GFOP<sub>45</sub></b> ) <sub>mw</sub>	0.5	2.23	9.40(9.42)	1.47(1.49)	0.45	1.5
<b>GFOP<sub>65</sub></b>	1.0	2.58	11.9(11.9)	1.46(1.46)	0.65	1.5
<sup>2</sup> ( <b>GFOP<sub>70</sub></b> ) <sub>mw</sub>	1.0	2.55	12.60(12.62)	1.27(1.29)	0.70	1.0
<b>GFOP<sub>80</sub></b>	2.0	2.66	13.0(13.1)	1.53(1.59)	0.80	2.0
<sup>2</sup> ( <b>GFOP<sub>80</sub></b> ) <sub>mw</sub>	2.0	2.69	13.64(13.67)	1.22(1.22)	0.80	0.8

<sup>1</sup>En el acrónimo del material se expresa como mw la síntesis en condiciones de microondas.  
<sup>2</sup>Condiciones de microondas 40 minutos, 130°C. <sup>3</sup>mmol de ácido /mmol γZrP. <sup>4</sup>Obtenida a partir de la difracción de RX policristal. <sup>5</sup>  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_{1-y}(\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_{13}\text{PO}_3)_y(\text{H}_2\text{O})_z$ .

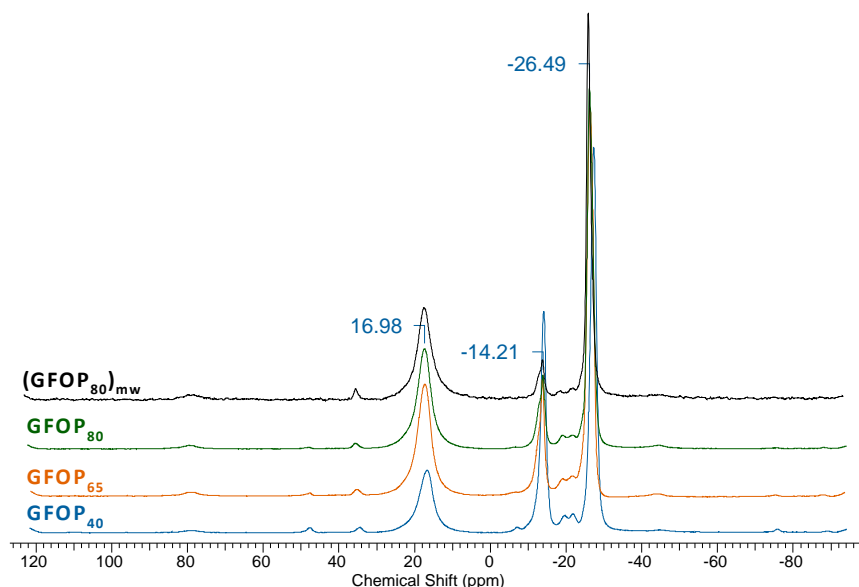
En la tabla se observa, por una parte, una mejora cuantitativa en el nivel de ácidos intercambiados en comparación con los ácidos utilizados anteriormente. Y por otra parte, una mejora moderada pero significativa en el caso de usar condiciones de microondas (un 12% más en el mejor de los casos, Figura 3.3-13).



**Figura 3.3-13.** Representación gráfica del porcentaje de intercambio producido en función de la cantidad de ácido tridecafluorofosfónico empleado.

Se observa un aumento de porcentaje de ácido incorporado, en función de la cantidad de éste puesta en el medio de reacción, y esto se ve reflejado en la distancia interlamilar obtenida en cada caso, que comentaremos más adelante.

En la Figura 3.3-14 se muestran los espectros MAS<sup>31</sup>P-RMN de los materiales obtenidos en el intercambio con el ácido trifluorooctilfosfónico. Los valores de las integrales se muestran en tablas para simplificar la figura.



No.	(ppm)	Value
1	[-35.01 .. -22.96]	100.000
2	[-17.27 .. -6.76]	19.648
3	[3.22 .. 30.10]	82.042

No.	(ppm)	Value
1	[-35.01 .. -23.29]	100.000
2	[-16.41 .. -9.35]	23.817
3	[4.78 .. 29.41]	78.306

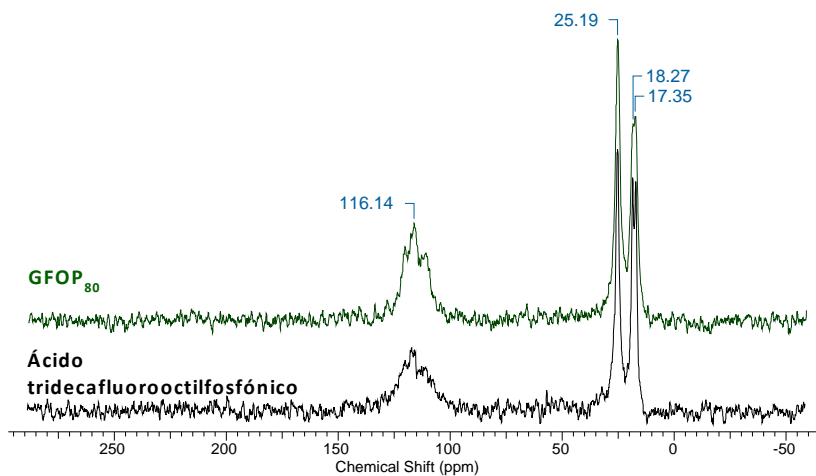
No.	(ppm)	Value
1	[-31.61 .. -23.52]	100.000
2	[-16.97 .. -7.50]	35.821
3	[4.38 .. 27.81]	65.656

No.	(ppm)	Value
1	[-35.70 .. -23.29]	100.000
2	[-17.44 .. -8.14]	59.511
3	[8.22 .. 25.62]	39.233

**Figura 3.3- 14.** MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN en estado sólido de los materiales intercambiados con ácido trifluorooctil fosfónico  $\text{GFOP}_{40}$ ,  $\text{GFOP}_{65}$ ,  $\text{GFOP}_{80}$  y  $(\text{GFOP}_{80})_{\text{mw}}$ .

Los espectros MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN nos muestran las señales de los tres tipos de fósforo presentes -27, -14 y 17 ppm pertenecientes a los fosfatos no intercambiables, intercambiables y fosfonatos orgánicos respectivamente. El valor de la suma de las integrales de los dos últimos iguala a la integral de la señal de los fosfatos no intercambiables (-27 ppm).

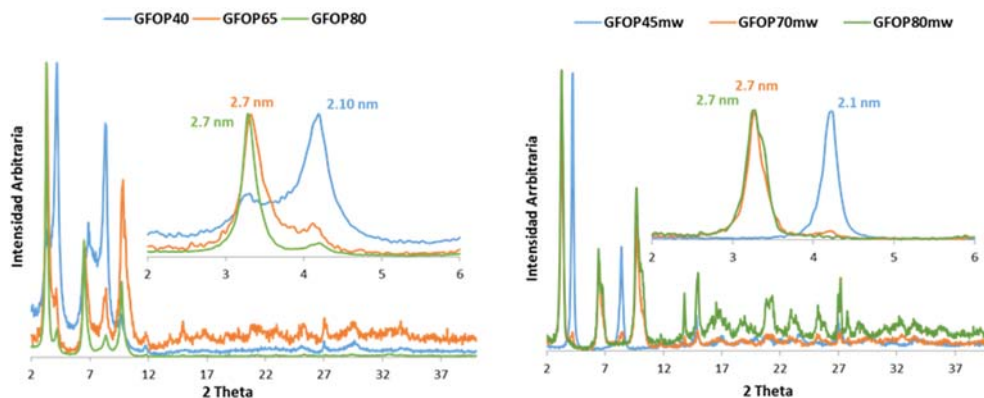


**Figura 3.3-15.** CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido del material intercambiado con ácido tridecafluorooctil fosfónico **GFOP<sub>80</sub>** comparado con el CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN del ácido de partida.

La figura nos muestra las señales típicas asignables al ácido intercambiado, el carbono directamente unido al P, a 18 ppm aproximadamente, presenta una constante de acoplamiento  $^1J_{\text{CP}}$  de unos 100 Hz. La similitud entre ambos espectros indica que el ácido intercambiado presenta una cristalinidad similar a la del ácido libre.

En la Figura 3.3-16 se representan los difractogramas de los materiales obtenidos a partir de éste ácido.





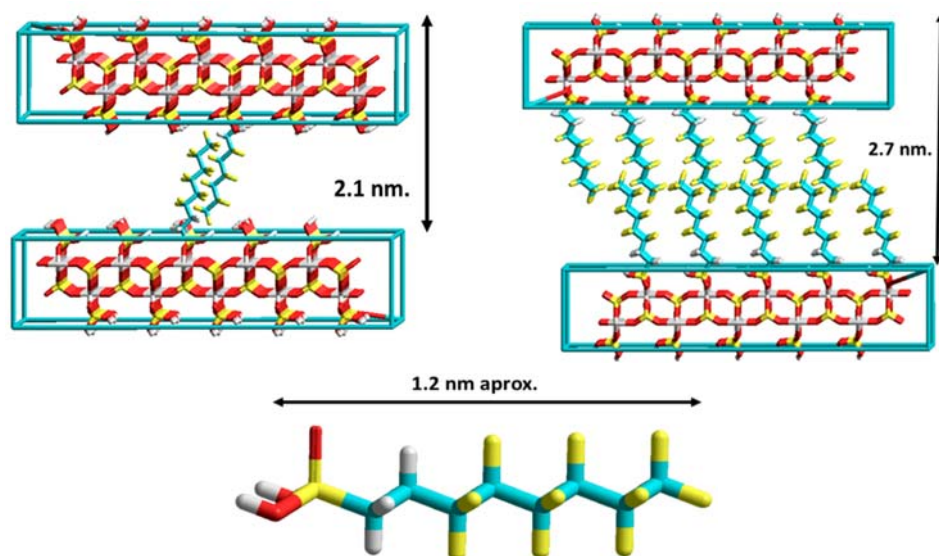
**Figura 3.3-16.** Difracción de RX de polvo de los materiales indicados.

La difracción de RX nos muestra la existencia de dos distancias interlaminares predominantes, en el caso de un intercambio menor, como en el **GFOP<sub>40</sub>**, la distancia interlaminar es de 2.1 nm, mientras que, en el caso de un mayor intercambio, como en el material **GFOP<sub>80</sub>**, la distancia es de 2.7 nm.

Nuevamente nos encontramos con el hecho de que, a igual porcentaje de intercambio, como es el caso de los materiales **GFOP<sub>40</sub>** y **(GFOP<sub>45</sub>)<sub>mw</sub>**, el uso del horno microondas no solo nos ofrece una mejora en cuanto al tiempo de reacción, tantas veces comentada, sino que nos está brindando materiales con mejor calidad y homogeneidad, como se puede ver en la Figura 3.3-16.

A diferencia de lo que pasaba en los casos anteriores con los ácidos fenil y metil fosfónicos, con el tridecafluorofosfónico, la distancia interlaminar aumenta al aumentar el nivel de intercambio fosfato/fosfonato.

Para explicar estas dos distancias, hemos recurrido nuevamente a la simulación de la estructura por modelización molecular. De este modo hemos obtenido las estructuras de la Figura 3.3-17.



**Figura 3.3-17.** Modelos moleculares de dos láminas de  $\gamma$ -ZrP con el ácido tridecafluorooctilfosfónico covalentemente unido mostrando las distancias interlaminares calculadas.

Los modelos indican que para reproducir las distancias interlaminares experimentales, el grado de imbricación de las cadenas debe ser diferente, dependiendo del nivel de intercambio. Cuando éste es inferior al 40% ( $d = 2.1$  nm) las cadenas están relativamente alejadas, es de esperar que su interacción sea mínima y el grado de imbricación máximo. La distancia interlaminar es producto de la longitud de la cadena y de un cierto grado de inclinación ( $60^\circ$ ) respecto de la horizontalidad de la lámina. Cuando el nivel de intercambio alcanza el 80%, la distancia interlaminar aumenta a 2.7 nm. En este caso el modelo sugiere que las cadenas de tridecafluorooctilo se imbrican parcialmente, de tal forma que las partes fluoradas están en proximidad unas de otras.

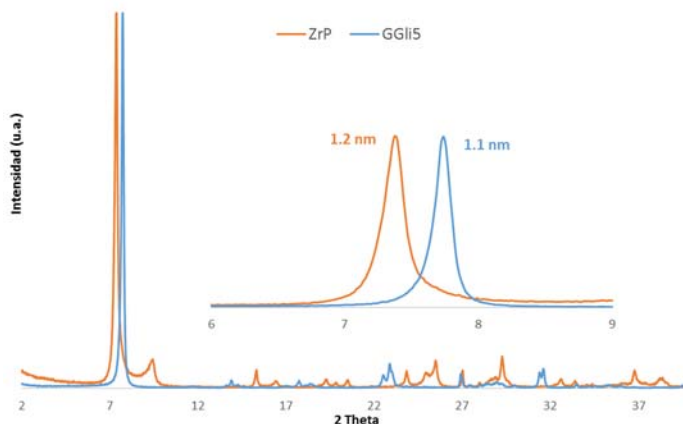
### 3.3.4.-Intercambio topotáctico con Fosfomicina: obtención de materiales $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_x(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_5\text{P})_y(\text{H}_2\text{O})$ . (GGli)

La fosfomicina (ácido [(2R,3S)-3-metiloxiran-2-il]fosfónico) es un antibiótico de ancho espectro muy utilizado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Gracias a la colaboración mantenida por nuestro grupo de investigación y la empresa Ercros-Farmacia, que hace posible esta tesis doctoral, disponemos en nuestro laboratorio de éste fosfonato, cedido por ellos, que nos ha permitido llevar a cabo este estudio.

Los primeros intentos de intercalación en las condiciones habituales, con la fosfomicina disódica fueron infructuosos, como lo indicó el casi nulo %C medido en el análisis elemental.

Este hecho puede ser debido a la elevada fuerza iónica del medio que produce la inmediata floculación de la fase  $\gamma\text{-ZrP}$ , que incorporará parte de los iones sodio del medio. La disminución de la distancia interlamilar de 1.2 nm a 1.1 nm está de acuerdo con esta suposición. (Figura 3.3-18).

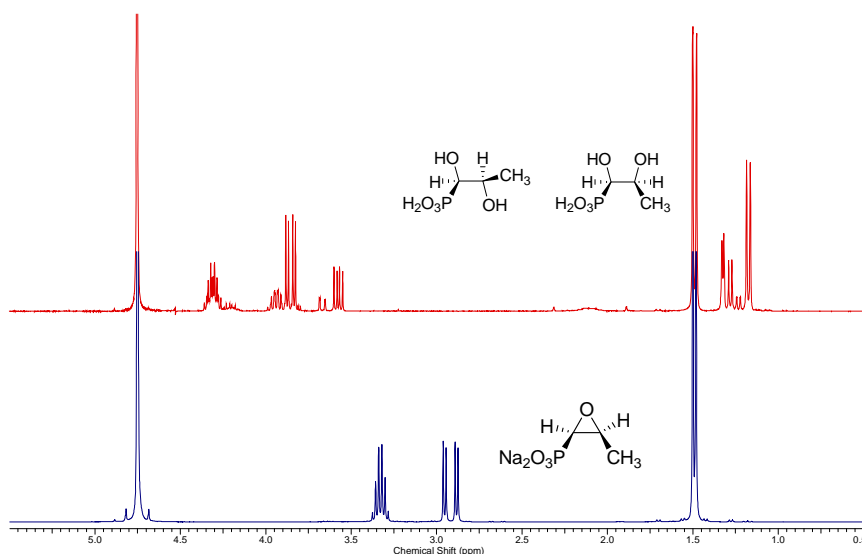


**Figura 3.3- 18.** Difracción de RX del material **GGli<sub>5</sub>** y ZrP de partida

Por ello decidimos convertir a la fosfomicina disódica en su ácido conjugado.

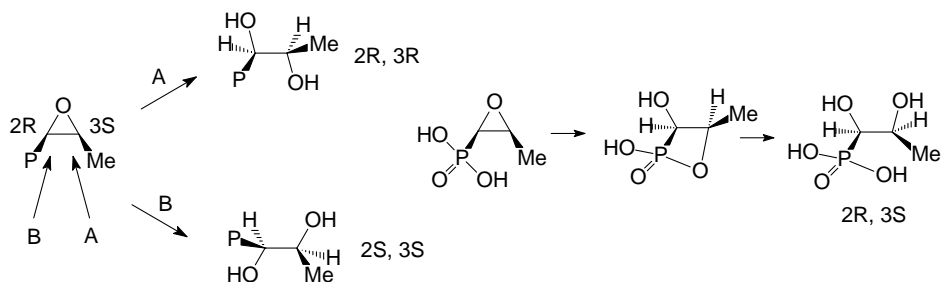
Para ello, se adiciona sobre la fosfomicina sódica de partida el volumen necesario de una disolución de HCl (0.1M) (2.5 equivalentes en total), a temperatura ambiente. Esta disolución se mantiene en agitación durante media hora. Pasado este tiempo, se elimina el agua de la reacción, y se tritura con acetona para separar el cloruro sódico del ácido formado.

La Figura 3.3-19 contiene el espectro de resonancia en D<sub>2</sub>O obtenido tras este proceso.



**Figura 3.3-19.** <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 300Mz) del glicol obtenido a partir de fosfomicina disódica y HCl 0.1 M (rojo) en comparación con la fosfomicina disódica de partida (azul)

El espectro nos muestra como productos mayoritarios una mezcla de diastereoisómeros (en una proporción 2:1 a favor del ácido (1R, 2R)-dihidroxipropil fosfónico), procedentes de la apertura del epóxido de la fosfomicina, que da lugar al glicol de ésta. En la Figura 3.3-20 se muestran los posibles ataques del agua al epóxido de la fosfomicina.



**Figura 3.3-20.** Esquema del ataque de una molécula de agua al epóxido que forma la fosfomicina sódica.

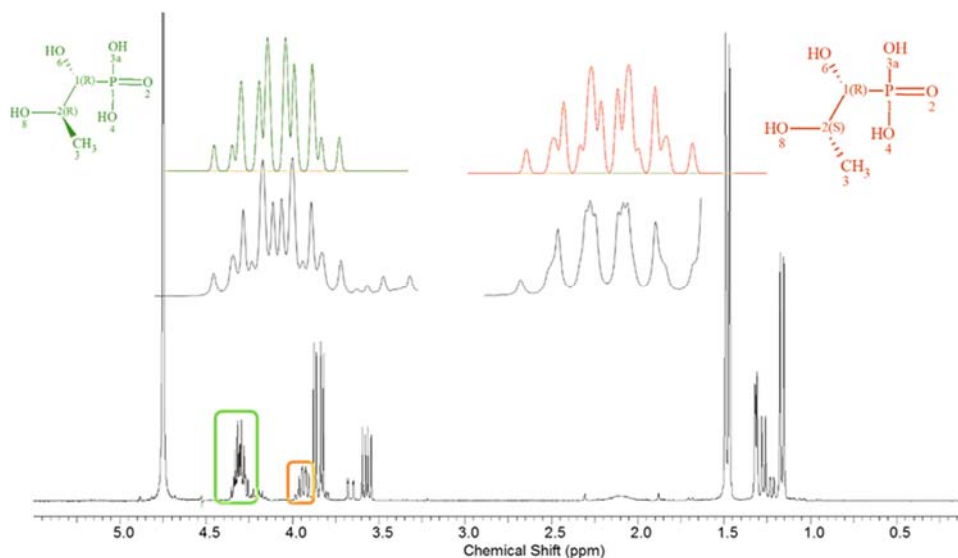
Como muestran los esquemas de la figura, en el caso de las rutas A y B, se obtiene una mezcla de enantiómeros que son indistinguibles por resonancia. Para explicar la obtención de la mezcla de diastereoisómeros, el ataque del agua debe producirse también por el mismo lado del plano (ruta C), lo que requiere la asistencia anquimérica previa del grupo fosfonato.

En la Figura 3.3-21 se muestra nuevamente el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) de la mezcla de diastereoisómeros obtenida. En la figura se han ampliado las dos señales pertenecientes al CH unido al metilo y las simulaciones hechas por el programa ADCLabs de estos mismos diastereoisómeros (1R, 2R) y (1R, 2S).

Como se puede comprobar en la figura, estas simulaciones nos ofrecen señales prácticamente superponibles a las señales obtenidas experimentalmente, lo que sugiere que el producto mayoritario obtenido es el (1R, 2R)-dihidroxipropil fosfónico.

Además, este diastereoisómero es el que dispone los grupos ácido fosfónico y Metilo en posición *anti*, conformación que suponemos más favorecida debido al gran tamaño de éstos grupos.

Por último, la constante de acoplamiento pequeña medida entre los protones CH-CH en el producto mayoritario, sugiere que estos dos hidrógenos se sitúan en posición *gauche*, lo que está de acuerdo con todo lo anteriormente comentado.



**Figura 3.3- 21.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) de la mezcla de ácidos (1R,2R) y (1R,2S)-dihidroxifosfonicos obtenidos (negro) y las ampliaciones simuladas por el programa ACDLabs del (1R,2R) verde y (1R,2S) naranja.

La formación de los disatereoisómeros, a priori, no afecta en el proceso de intercambio topotático y no dificulta el posterior estudio de intercalación que queremos desarrollar.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las reacciones de intercambio llevadas a cabo con los glicoles de fosfomicina.

Tabla 3.3- 4

<sup>1</sup> Material	<sup>2</sup> Equivalentes de ácido añadidos	<sup>3</sup> Distancia Interlaminar (nm)	Análisis Elemental(calculado)		<sup>4</sup> Fórmula molecular	
			%C	%H	y	z
GGLi <sub>20</sub>	0.5	1.26	2.25(2.22)	1.98(1.98)	0.20	1.7
(GGLi <sub>15</sub> ) <sub>mw</sub>	0.5	1.24	1.62(1.68)	1.93(1.92)	0.15	1.7
GGLi <sub>27</sub>	1.0	1.30	2.90(2.97)	2.05(2.02)	0.27	1.6
(GGLi <sub>21</sub> ) <sub>mw</sub>	1.0	1.26	2.31(2.31)	2.04(2.05)	0.21	1.7
<sup>6</sup> GGLi <sub>28</sub>	2.0	1.32	2.94(3.01)	2.30(2.23)	0.28	2.0
<sup>7</sup> (GGLi <sub>20</sub> ) <sub>mw</sub>	2.0	1.21	2.19(2.18)	2.12(2.13)	0.20	2.0
GGLi <sub>61</sub>	10.0	1.32	6.58(6.54)	2.22 (2.11)	0.61	1.0
(GGLi <sub>46</sub> ) <sub>mw</sub>	10.0	1.34	4.96(4.90)	2.24(2.23)	0.46	1.6
<sup>5</sup> GFos <sub>5</sub>	10.0	1.14	0.59 (0.59)	1.49 (1.41)	0.05	1.0

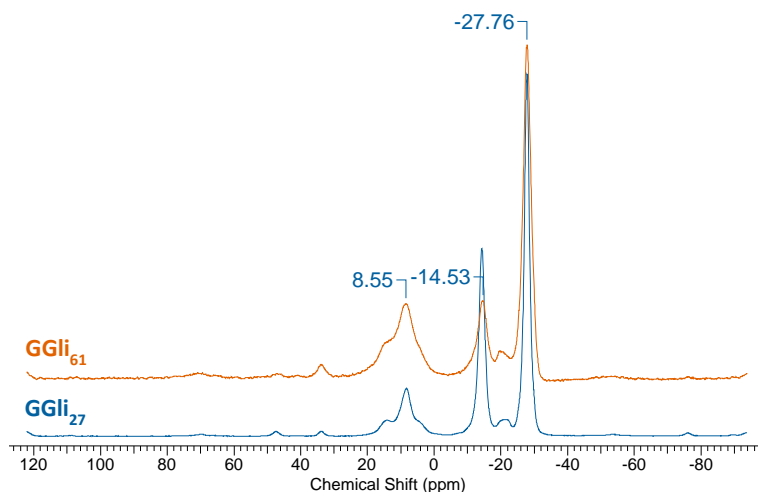
<sup>1</sup>En el acrónimo del material se expresa como mw la síntesis en condiciones de microondas (40 minutos a 130°C). <sup>2</sup>mmol de ácido /mmol γZrP. <sup>3</sup>Obtenida a partir de la difracción de RX policristal. <sup>4</sup>Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub>P)<sub>y</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>z</sub>. <sup>5</sup>Reacción llevada a cabo directamente con la fosfomicina di sódica en un medio HCl:Acetona. <sup>6</sup>Tiempo de reacción de 4 días a 80°C. <sup>7</sup>Condiciones de microondas 11 horas a 160°C (equivalen a 40 días a 80°C).

A la vista de la Tabla 3.3-4, por un lado, se comprueba que el aumento de la cantidad de ácido puesto en el medio, produce un aumento muy moderado en el nivel de intercambio, incluso, en los casos de emplear 1 y 2 eq, no se observa aumento alguno en el % de incorporación. Para poder llegar a un porcentaje mayor del 50% nos vemos obligados a forzar las condiciones de reacción añadiendo hasta 10 equivalentes de ácido.

Otro dato a tener en cuenta, es que en esta ocasión, el aumento del tiempo de reacción a 4 días en la estufa o 11h en el microondas no ha supuesto ninguna, mejora en el % de incorporación como sí podíamos ver en casos anteriores (entradas 5 y 6 de la tabla).

Volvemos a destacar los estupendos resultados obtenidos en condiciones de microondas en cuanto al ahorro de tiempo y energía para obtener materiales similares.

En la Figura 3.3-22 se muestra el espectro MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN en estado sólido de dos materiales representativos con niveles de incorporación diferentes.



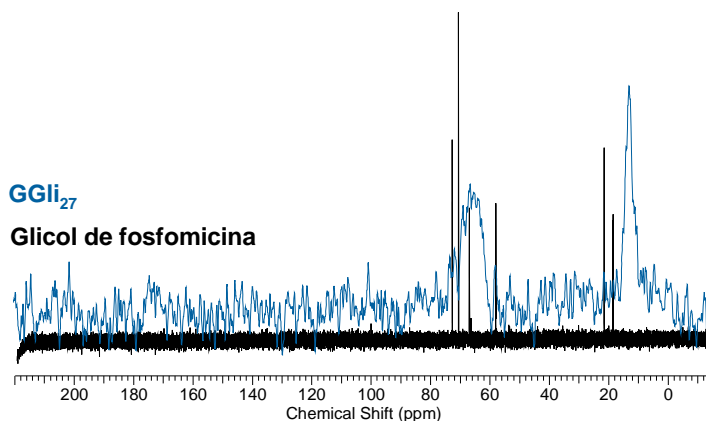
No.	(ppm)	Value	No.	(ppm)	Value
1	[-35.87 .. -23.47]	100.000	1	[-35.18 .. -22.09]	100.000
2	[-18.31 .. -5.73]	68.965	2	[-20.89 .. -6.07]	39.655
3	[-1.94 .. 20.62]	30.591	3	[-1.60 .. 24.07]	60.643

**Figura 3.3- 22.** Espectro MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN en estado sólido de dos de los materiales intercambiados con ácido 2,3-dihidroxipropil fosfónico.

Los espectros muestran las señales típicas de la fase  $\gamma$ -ZrP (-27 y -14 ppm de los fosfatos internos y los fosfatos intercambiables respectivamente) y las señales pertenecientes a los fosfonatos orgánicos a 8.5 ppm. Ésta última aumenta en función del número de glicoles intercambiados, a expensas de la señal de -14 ppm.

El espectro CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN del material **GGLi<sub>27</sub>** muestra las señales esperadas a 18 ppm y en el rango de 65 a 75 ppm de acuerdo con el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz) del glicol de partida (Figura 3.3-23).

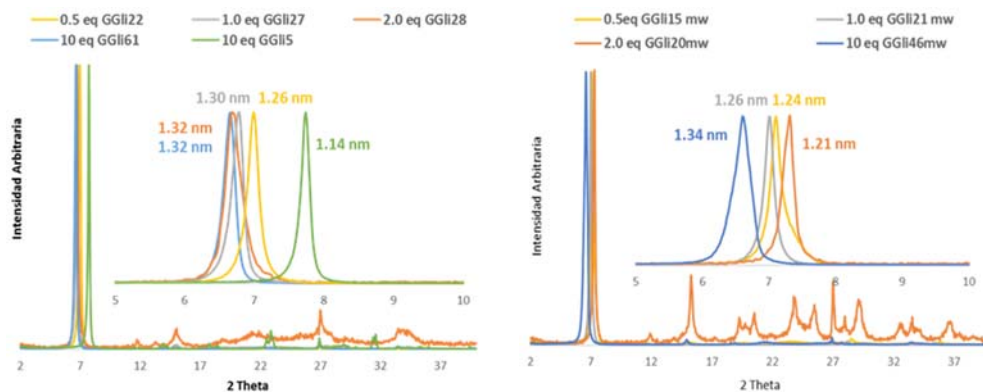




**Figura 3.3- 23** Resonancia de sólidos CPMAS  $^{13}\text{C}$  del material **GGli<sub>27</sub>** en comparación con el  $^{13}\text{C}$  RMN( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz) glicol de fosfomicina.

El ensanchamiento de las señales indica una menor cristalinidad en el glicol dentro del material que en estado libre, probablemente debido a que los hidroxilos orientados hacia la región interlaminar son capaces de establecer enlaces de hidrogeno bien con las moléculas de agua, bien con los hidroxilos libres de los fosfatos intercambiables del propio material, lo que provoca un entorno químico diferenciado.

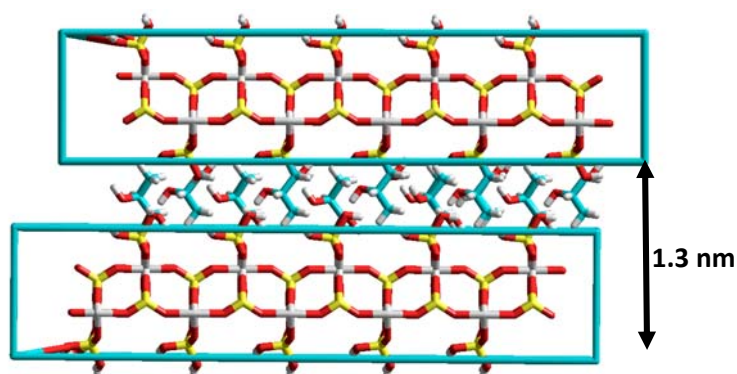
La Figura 3.3-24 nos muestra dos difractogramas de RX de polvo de los materiales obtenidos.



**Figura 3.3-24.** Difracción de RX de polvo de los materiales obtenidos por intercambio topotáctico de ácido 1,2-hidroxipropil fosfónico.

Según muestran los difractogramas, la distancia interlaminar media obtenida es de aproximadamente 1.3 nm con ligeras diferencias en función del nivel de intercambio obtenido. La similitud entre los difractogramas de los materiales obtenidos en condiciones de microondas y los obtenidos en la estufa muestra que la cristalinidad es comparable independientemente de las condiciones de reacción elegidas, por lo que el microondas vuelve a ser una herramienta más que favorable a la hora de obtener estos materiales en un periodo de reacción notablemente menor.

La Figura 3.3-25 contiene, a modo de ejemplo, un modelo molecular de un material **GGli<sub>27</sub>**. Éste muestra que para la distancia interlaminar observada, las cadenas de etilenglicol tienen espacio para poder acomodarse de manera imbricada.



**Figura 3.3-25.** Modelo molecular de dos láminas de  $\gamma$ ZrP con un 30% de ácidos 1,2-dihidroxifosfónicos covalentemente unidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:  
INTERCALACIÓN EN  
MATERIALES MODIFICADOS



### 3.4.-Intercalación de derivados de eritromicina en fosfatos de zirconio modificados

Una vez que tenemos algunos materiales de  $\gamma$ -ZrP modificados, y que la región interlaminar tiene un entorno químico diferente en cuanto a acidez, puntos de interacción y polaridad, nos decidimos a comprobar cómo puede afectar esto a la hora de producirse la intercalación de las macrólidas y/o su interacción con las capas de los nuevos materiales de partida.

#### 3.4.1.-Claritromicina

Las reacciones de intercalación se han llevado a cabo en las condiciones habituales. Sobre una determinada cantidad de material de partida GR<sub>x</sub> (donde R es el fosfonato orgánico que modifica la lámina, y el subíndice es el porcentaje de intercambio) suspendida en una mezcla de agua:acetona 1:1 y exfoliada durante 20 minutos a 80°C, se añade una disolución de 1.0 equivalente de Claritromicina respecto a los átomos de Zr, disuelta en acetona, de modo que la proporción final de disolventes es del 75% en acetona. Tras el tiempo habitual en la estufa, 15 horas a 80°C, el material resultante se centrifuga y se lava con acetona varias veces, se seca y se acondiciona.

Cabría esperar, que al poseer menor número de posiciones disponibles de interacción, junto con un cierto impedimento estérico, el nivel de intercalación fuese menor. La distancia interlaminar dependerá de si se forma una capa sencilla o una doble capa.

La Tabla 3.4-1 contiene los resultados experimentales de difracción de RX de polvo, la distancia interlaminar obtenida a partir de éstos, los análisis elementales y la fórmula molecular obtenida de varios materiales intercambiados y sometidos a la reacción de intercalación de Claritromicina.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN: INTERCALACIÓN EN MATERIALES MODIFICADOS

Tabla 3.4- 1

Material	Rayos x de polvo					Análisis elemental (calculado)			Fórmula molecular <sup>2</sup>		
	2θ-1	2θ-2	2θ-3	distancia (nm) <sup>1</sup>		%C	%H	%N	y	m	z
				inicia	final						
<b>GC<sub>38</sub></b>	2.20	4.40	6.63	1.2	<b>4.00</b>	29.3 (29.6)	5.3 (5.2)	1.2 (0.9)	-	<b>0.38</b>	1.0
<b>GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub></b>	2.48	4.92	7.32		<b>3.60</b>	28.5 (28.6)	5.26 (5.20)	0.90 (0.84)	0.50	<b>0.35</b>	1.0
<b>GMe<sub>65</sub>C<sub>33</sub></b>	2.72	5.36	7.92	1.2	<b>3.25</b>	29.0 (28.9)	5.23 (5.29)	0.88 (0.84)	0.65	<b>0.33</b>	1.0
<b>GMe<sub>80</sub>C<sub>17</sub></b>	2.82	5.48	8.16		<b>3.19</b>	20.8 (20.8)	3.97 (4.12)	0.60 (0.57)	0.80	<b>0.17</b>	0.5
<b>GPh<sub>22</sub>C<sub>40</sub></b>	2.44	4.84	7.36		<b>3.63</b>	31.4 (31.4)	5.43 (5.54)	0.89 (0.89)	0.22	<b>0.40</b>	2.0
<b>GPh<sub>29</sub>C<sub>35</sub></b>	2.48	4.88	7.40	1.4	<b>3.60</b>	30.0 (30.2)	5.31 (5.32)	0.92 (0.82)	0.29	<b>0.35</b>	2.0
<b>GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub></b>	2.60	5.12	7.68	2.7	<b>3.39</b>	20.0 (20.0)	2.38 (2.38)	0.31 (0.26)	0.80	<b>0.12</b>	1.0
<b>GGli<sub>27</sub>C<sub>37</sub></b>	2.44	4.88	7.32	1.3	<b>3.64</b>	29.5 (29.6)	5.32 (5.33)	0.97 (0.86)	0.27	<b>0.37</b>	1.5

<sup>1</sup>Distancia interlaminar media calculada a partir de los datos obtenidos de las diferentes reflexiones en la difracción de RX de polvo, la distancia inicial corresponde a la distancia interlaminar del material intercambiado de partida. <sup>2</sup>ZrPO<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>(RPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>y</sub>(C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>)<sub>m</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>z</sub>

Si analizamos los resultados desde el punto de vista del ácido intercambiado, en el caso de los **GMe**, a medida que aumenta el intercambio en el material inicial, disminuye el número de posiciones ácidas de la lámina susceptibles de interaccionar con la posición básica de la molécula de Claritromicina. Esto se traduce en una disminución moderada de las moléculas intercaladas en el caso de utilizar **GMe<sub>50</sub>** o **GMe<sub>65</sub>** y una mayor disminución del antibiótico intercalado si

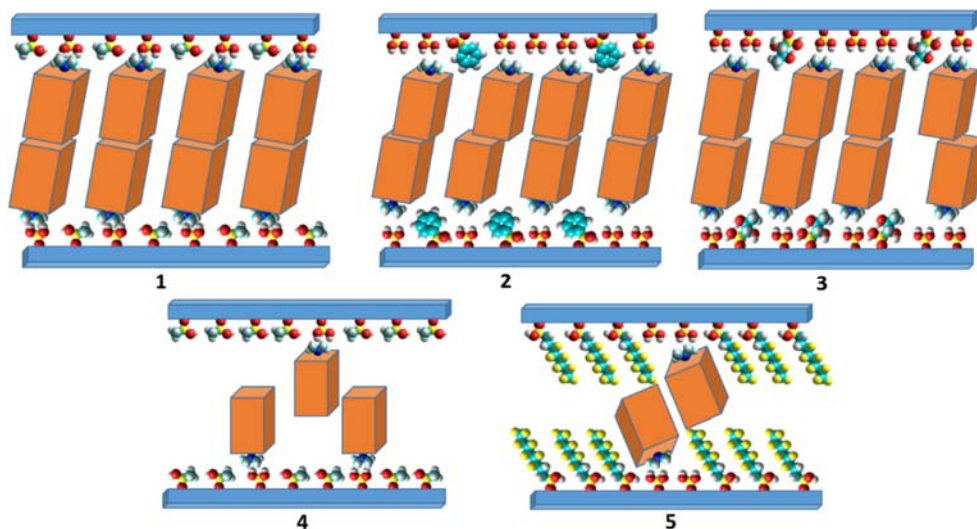
partimos de **GMe<sub>80</sub>**, lo cual es razonable, ya que las posiciones más ácidas disminuyen considerablemente.

La Claritromicina utiliza prácticamente todo el espacio del que dispone para quedarse anclada a las láminas. Cuando hay un 35% de grupos fosfato, se intercala un 33% de Claritromicina, si solo disponemos de un 20% de éstos, se limita la intercalación al 17%. Estos datos nos sugieren que el grupo Metilo, no ejerce prácticamente impedimento estérico a la hora de producirse la interacción y que son los grupos fosfato y no los fosfonatos los que establecen la interacción con el antibiótico. Solo en el caso de tener un 50% de fosfatos, no aumenta proporcionalmente la incorporación por motivos espaciales, como hemos podido ver en los puntos anteriores.

Este fenómeno se mantiene en el caso de ser el ácido fenil fosfónico o el glicol de la fosfomicina los que se encuentran formando parte de las láminas. Aunque éstos ocupan más espacio que el ácido metil fosfónico, la Claritromicina se incorpora a un nivel similar al del caso de emplear la fase gamma nativa.

Desde en punto de vista del nivel de intercambio inicial, cuando enfrentamos a la molécula de Claritromicina con el material **GFOP<sub>80</sub>**, en el cual, la región interlaminar se compone de cadenas polifluoradas de 8 átomos de carbono, la incorporación es menor que cuando empleamos como material de partida **GMe<sub>80</sub>** (con el mismo porcentaje de posiciones ácidas). Si bien, con el intercambio del 80% de los fosfatos por metil fosfonatos, interaccionaba casi el 20% restante con la Claritromicina, en el caso del **GFOP<sub>80</sub>** este porcentaje disminuye casi a la mitad.

Esto sugiere que existe algún tipo de interacción entre las cadenas polifluoradas y la Claritromicina que dificulta el anclaje, probablemente debido al espacio disponible (Figura 3.4-1).

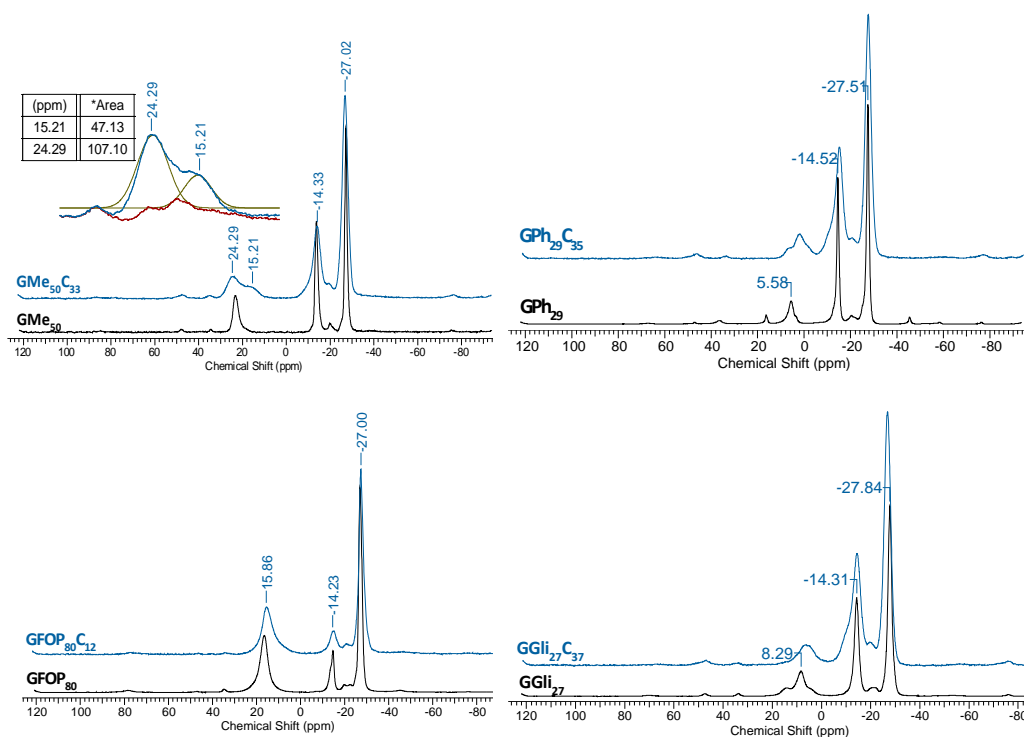


**Figura 3.4-1.** Representación esquemática del  $\gamma$ -ZrP intercambiada con diferentes ácidos fosfónicos y las posibles disposiciones de la Claritromicina a la hora de intercalarse. (1:  $\text{GMe}_{50}\text{C}_{35}$ , 2:  $\text{GPh}_{29}\text{C}_{35}$ , 3:  $\text{GGli}_{27}\text{C}_{37}$ , 4:  $\text{GMe}_{80}\text{C}_{17}$  y 5:  $\text{GFOP}_{80}\text{C}_{12}$ ).

En la figura se representa de modo muy esquemático, cómo sería la disposición de las moléculas de Claritromicina dentro de cada uno de los materiales empleados. En los materiales GMe, GPh y GGli, los ácidos intercambiados no ejercen suficiente impedimento estérico que impida al antibiótico anclarse a los grupos fosfato. En cambio, el caso del material intercambiado con cadenas más largas es muy diferente, ya que éstas sí ejercen cierto impedimento que dificulta el acercamiento.

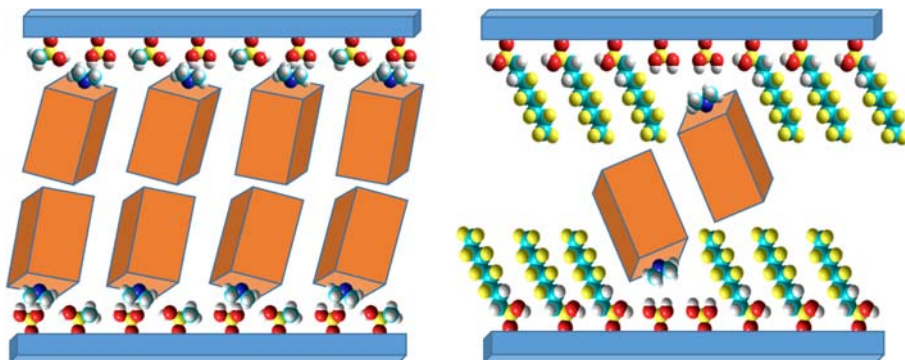
La Figura 3.4-2 muestra los espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido MAS<sup>31</sup>P RMN.





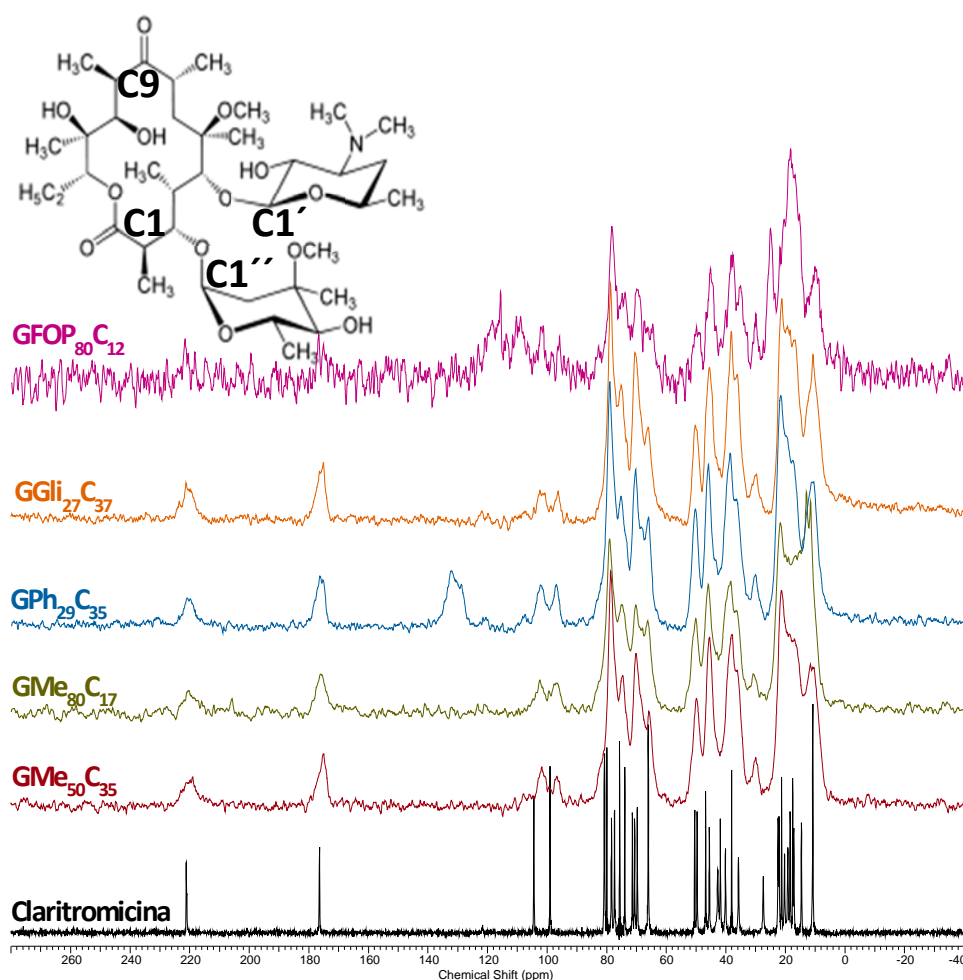
**Figura 3.4-2.** MAS  $^{31}\text{P}$ -RMN de sólidos de los materiales más representativos obtenidos tras la intercalación de Claritromicina en fosfatos de zirconio modificados.

Los espectros muestran las señales típicas de los fosfatos intercambiables y no intercambiables (a -14 y -27 ppm) y los fosfonatos orgánicos correspondientes a cada uno de los ácidos intercambiados (GMe = 22 ppm, GPh = 5.5 ppm, GFOP = 17 ppm y GGli = 8.3 ppm). Tras la intercalación de Claritromicina en estos materiales, se produce en general un ensanchamiento de las señales que indica una diferenciación en el entorno químico provocada por un diferente grado de hidratación. En el caso particular del material **GMe<sub>50</sub>C<sub>33</sub>** se puede llegar a deconvolucionar la señal perteneciente al fosfonato orgánico en dos señales cuyas áreas coinciden con la proporción de Claritromicina intercalada (31:69). En el resto de materiales esto no se produce, o se produce de forma muy débil, lo que indica que los fosfonatos tienen un entorno más homogéneo (Figura 3.4-3).



**Figura 3.4-3.** Modelo esquemático de un material **GMe<sub>50</sub>C<sub>33</sub>** (izquierda) y **GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>** (derecha).

La Figura 3.4-3 representa de forma esquemática cómo la molécula de Claritromicina es capaz de aproximarse a la superficie de la lámina en el caso de ser ácidos metil fosfónicos los que están intercambiados. Ésto produce una diferenciación en el entorno químico de los átomos de fósforo más cercanos de los más alejados del antibiótico (menor posibilidad de establecer enlaces de hidrógeno, por ejemplo). Este acercamiento se dificulta en el caso de ser una molécula más grande la que está intercambiada, como es el ácido tridecafluorooctil fosfónico, por lo que los átomos de fósforo de la superficie presentarán un entorno más homogéneo.



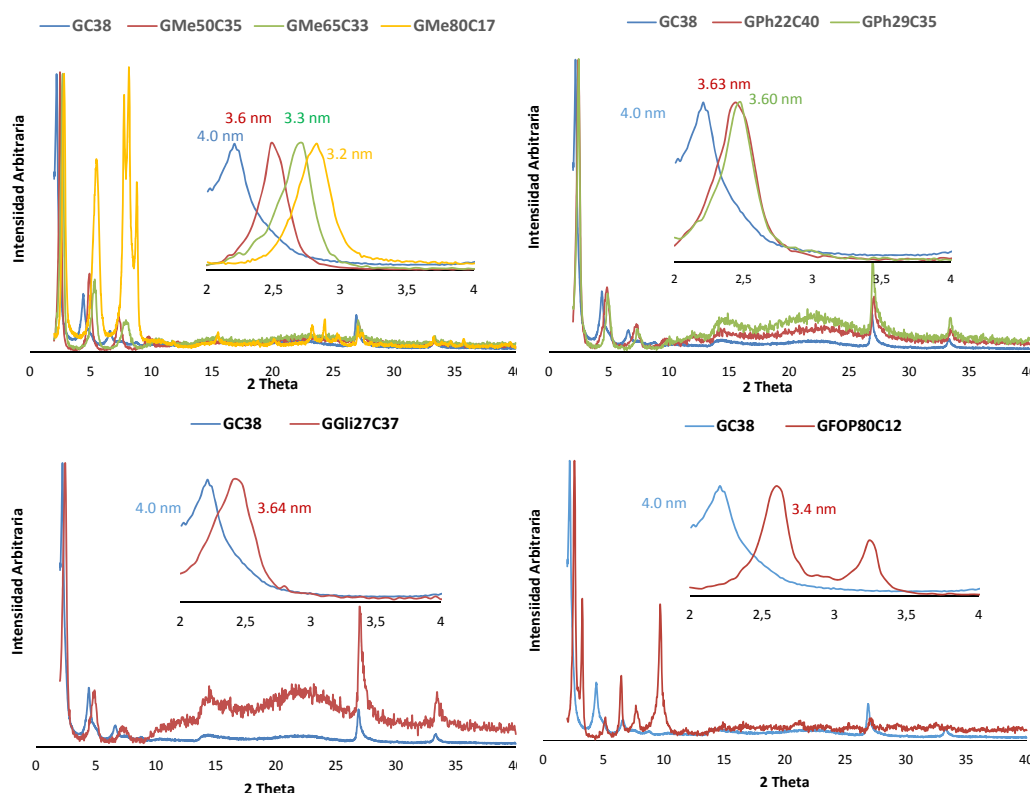
**Figura 3.4-4.** CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos de los materiales más representativos comparados con el CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos de la molécula de Claritromicina libre.

La Figura 3.4-4 contiene los espectros de CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los materiales de fase gamma modificada intercalada con Claritromicina. En todos ellos se aprecia una enorme similitud con el espectro de la Claritromicina libre que concuerda con los datos experimentales obtenidos como son las señales de la lactona (C1: 175 ppm), la cetona (C9: 220 ppm) y los carbonos anoméricos (C1' y C1'': 105 y 99 ppm) que unen al macrociclo con los azúcares. Esto indica que no existe degradación alguna de la macrólida en el transcurso de las reacciones llevadas

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: INTERCALACIÓN EN MATERIALES MODIFICADOS

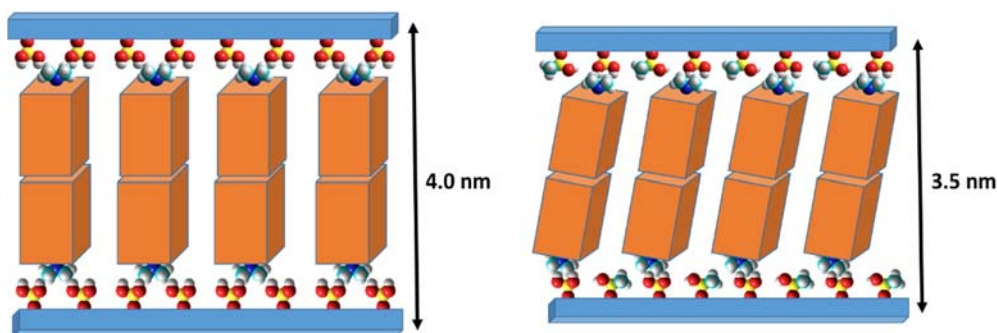
a cabo. También se aprecian en algunos casos, las señales pertenecientes a los ácidos fosfónicos intercambiados, como el fenilo (130 ppm) o las señales del ácido tridecafluorooctil fosfónico (90-120 ppm). El resto de señales se superponen con las señales de la macrólida.

La Figura 3.4- 5 contiene una representación de la difracción de RX de polvo de los materiales obtenidos por la intercalación de Claritromicina en materiales de fase gamma modificada.



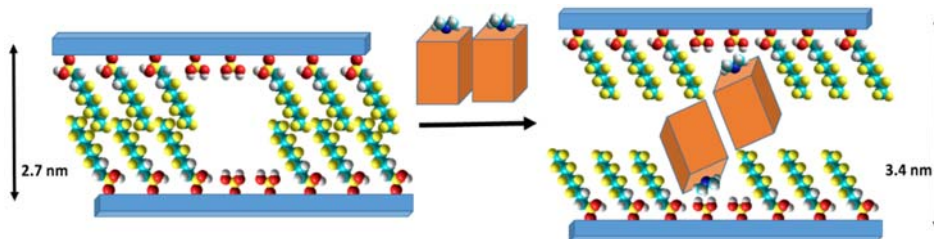
**Figura 3.4- 5.** DRX de los materiales obtenidos por intercalación de Claritromicina en fase gamma modificada con fosfonatos orgánicos.

Según los resultados obtenidos, se observa una disminución de la distancia interlaminar que es coherente con la disminución en el nivel de antibiótico incorporado (aproximadamente 3.5 nm para una intercalación del 35% de moléculas de Claritromicina), que a su vez muestra dependencia con grado de intercambio inicial del material (cantidad de ácidos libres y/o impedimento estérico). Por otro lado, una incorporación de 35% de Claritromicina o menos, le permite adoptar una disposición con un cierto ángulo respecto a la superficie lo que produce una disminución de la distancia de 4.0 nm a 3.6 nm aproximadamente (Figura 3.4- 6).



**Figura 3.4- 6.** Representación esquemática de un material **GC<sub>38</sub>** (izquierda) y otro **GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>** (derecha). En este último, una cierta inclinación respecto a la superficie le confiere una menor distancia entre las láminas.

Cabe destacar que en todos los casos la distancia observada es mayor de 3 nm, lo que sugiere la formación de la doble capa, incluso cuando la intercalación obtenida es del 12% como en el caso del material **GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>**. Esto es coherente con el esquema mostrado en la Figura 3.4-7, en el que hemos simulado un material **GFOP<sub>80</sub>** y la intercalación de las moléculas de Claritromicina en él. Aunque hay un 20% de fosfatos superficiales con los que se puede interaccionar, el espacio disponible no facilita dicha interacción, lo que hace que aunque la incorporación sea del entorno del 10%, se vea obligada a orientarse en dos capas.

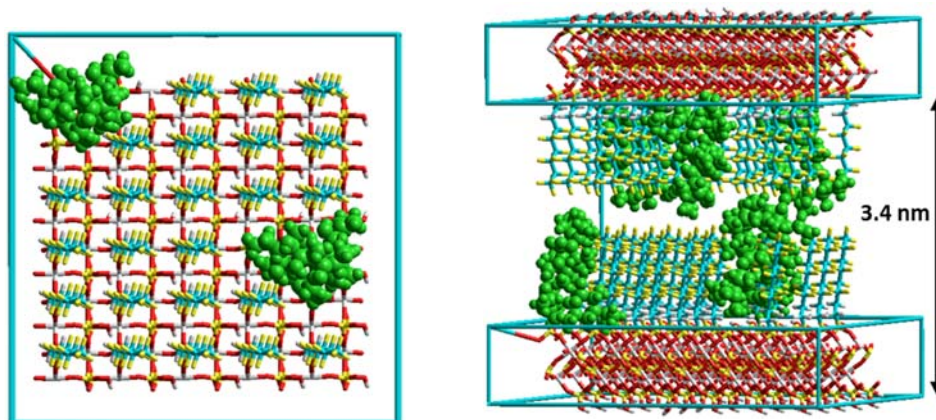


**Figura 3.4-7.** Representación esquemática de la intercalación de Claritromicina en un material **GFOP<sub>80</sub>**.

La Figura 3.4- 8 contiene un modelo molecular idealizado del material **GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>**.

Para que esto sea posible, tiene que haber espacios de al menos 3 fosfatos libres, ya que las cadenas de fosfonato suponen demasiado impedimento para la aproximación de la Claritromicina a la superficie de la lámina.

Para simplificar la figura, a la izquierda se representa una lámina de 30 átomos de Zr, con 24 cadenas de ácido trifluorooctil fosfónico. Las dos moléculas de Claritromicina que formarían el material final (**GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>**) tendrían que albergarse en los pocos espacios en los que haya 3 ácidos libres juntos.



**Figura 3.4- 8.** Modelo idealizado el material **GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>** donde se representa una lámina vista desde arriba (izquierda) y dos láminas (derecha).

### 3.4.2.-Azitromicina

El estudio llevado a cabo con la molécula de Azitromicina es muy similar, aunque en este caso se han modificado ligeramente los materiales de partida y/o los equivalentes añadidos, ya que el comportamiento de ambas macrólidas difiere un poco.

En la Tabla 3.4- 2 se muestran los resultados obtenidos a partir de los análisis elementales y la difracción de RX de polvo.

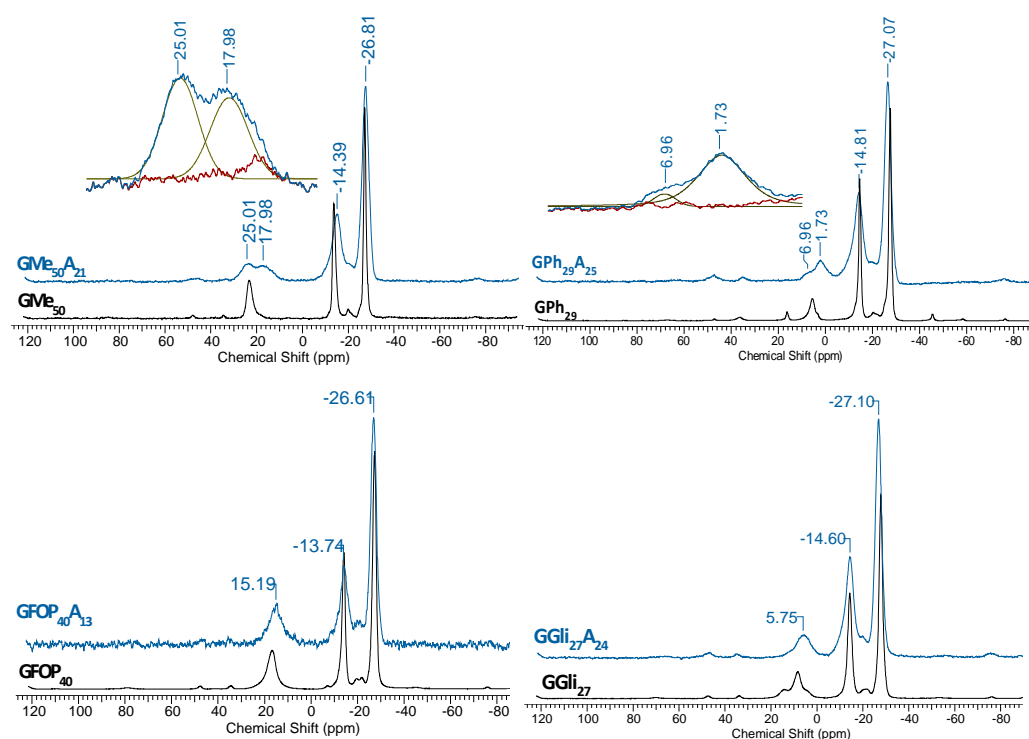
Tabla 3.4- 2											
Material	Rayos x de polvo			Análisis elemental (calculado)				Fórmula molecular <sup>2</sup>			
	20-1	20-2	20-3	distancia (nm) <sup>1</sup>		%C	%H	%N	y	m	z
				inicial	final						
GA <sub>26</sub>	3.19	6.36	9.56	1.2	2.80	22.9 (23.1)	4.6 (4.8)	1.6 (1.4)	-	0.26	2.0
GMe <sub>50</sub> A <sub>21</sub>	3.20	6.27	9.41	1.2	2.76	21.2 (21.4)	4.70 (4.80)	1.30 (1.24)	0.50	0.21	2.0
<sup>a</sup> GMe <sub>50</sub> A <sub>29</sub>	3.04	5.90	8.84		2.90	25.8 (25.8)	5.15 (5.30)	1.55 (1.52)	0.50	0.29	2.0
<sup>b</sup> GMe <sub>50</sub> A <sub>19</sub>	3.52	6.53	-		2.50	21.0 (20.9)	4.47 (4.36)	1.34 (1.20)	0.5	0.19	1.0
GMe <sub>80</sub> A <sub>14</sub>	4.06	8.07	-		2.17	18.0 (18.1)	4.00 (4.10)	0.96 (0.97)	0.80	0.14	1.0
GPh <sub>22</sub> A <sub>25</sub>	3.11	6.13	9.18	1.4	2.86	25.2 (25.0)	4.77 (4.87)	1.44 (1.35)	0.22	0.25	2.0
GPh <sub>29</sub> A <sub>25</sub>	3.04	6.04	9.08		2.91	25.9 (25.7)	4.92 (4.89)	1.45 (1.34)	0.29	0.25	2.0
GFOP <sub>40</sub> A <sub>13</sub>	3.28	6.48	9.74	2.1	2.71	18.4 (18.4)	2.84 (2.84)	0.74 (0.69)	0.40	0.13	1.0
GGli <sub>27</sub> A <sub>24</sub>	3.00	5.96	9.00	1.3	2.95	23.4 (23.2)	4.84 (4.84)	1.39 (1.40)	0.27	0.24	2.0

<sup>1</sup> Distancia interlaminar media calculada a partir de los datos obtenidos de las diferentes reflexiones en la difracción de RX de polvo, la distancia inicial corresponde a la distancia interlaminar del material intercambiado de partida. <sup>2</sup>  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_{1-y}(\text{RPO}_3\text{H}_2)_y(\text{Azitromicina})_m(\text{H}_2\text{O})_z$ , <sup>a</sup> adición de 3 equivalentes de Azitromicina para lograr un material con alta ocupación, <sup>b</sup> adición de 0.5 equivalentes para intentar obtener una capa sencilla.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: INTERCALACIÓN EN MATERIALES MODIFICADOS

La tabla nos muestra cómo la incorporación de la Azitromicina en los materiales previamente intercambiados es muy similar a la incorporación en la fase gamma nativa, a excepción de los altamente intercambiados como en el caso de **GMe<sub>80</sub>** o con mayor impedimento estérico como en el caso del **GFOP<sub>40</sub>**.

En la Figura 3.4-9 se muestran los espectros MAS<sup>31</sup>P RMN en estado sólido de algunos de estos materiales a modo de ejemplo.

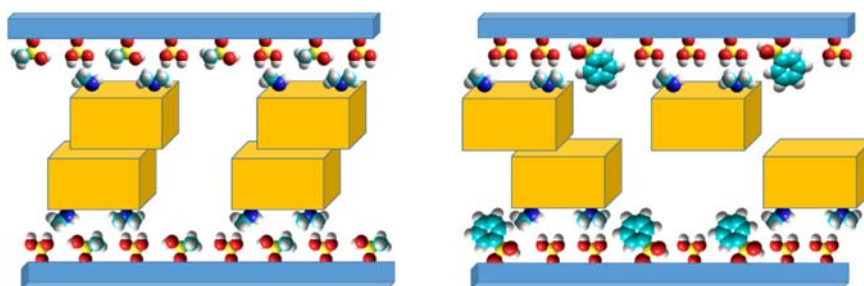


**Figura 3.4-9.** MAS<sup>31</sup>P-RMN de sólidos de algunos materiales representativos obtenidos tras la intercalación de Azitromicina en fosfatos de zirconio modificados.

Como en las ocasiones anteriores, se observan los picos característicos de la fase  $\gamma$ -ZrP (a -27 y -14 ppm) junto con los picos correspondientes a los fosfonatos orgánicos (GMe: 23 ppm, GPh: 5 ppm, GFOP: 15 ppm y GGli: 6 ppm). Al igual que

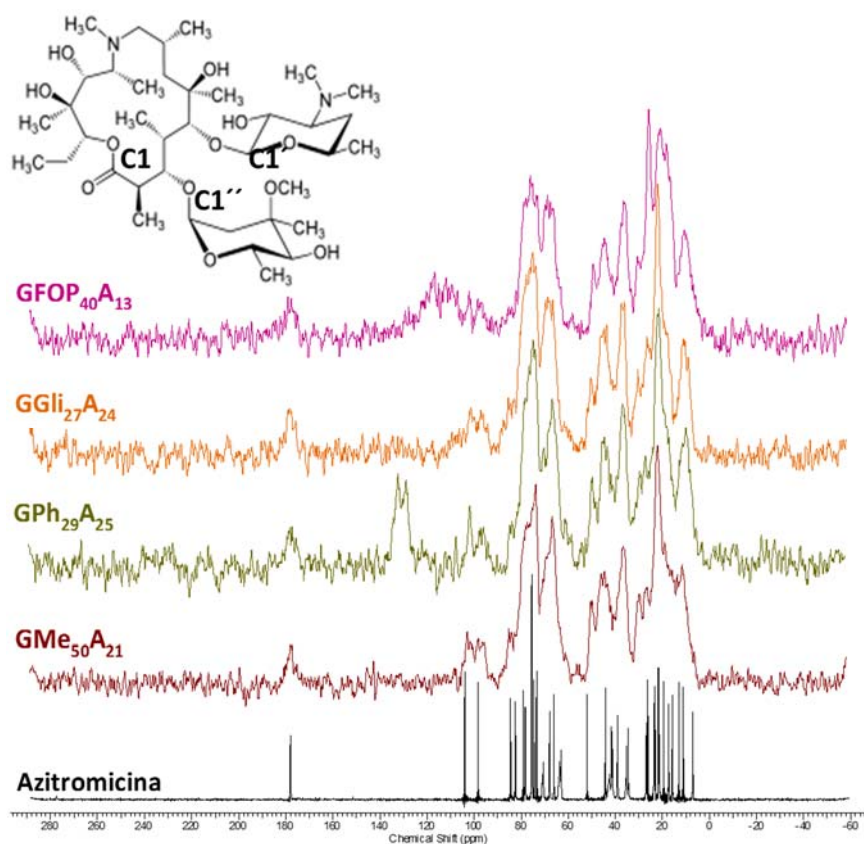


ocurría en los materiales intercalados con Claritromicina, se llega a producir un desdoblamiento en las señal de  $^{31}\text{P}$  del fosfonato orgánico en los materiales intercambiados con grupos más pequeños (GMe y GPh) debido a la proximidad de la Azitromicina a la lámina, lo que provoca un entorno químico diferente. En los materiales GFOP y GGli se llega a producir un ensanchamiento de las señales pero no el desdoblamiento lo que es indicativo de un entorno químico más homogéneo. Esto se debe a que la proximidad del antibiótico a las láminas no es tan significativa. Las deconvoluciones realizadas en las señales de los fosfonatos de **GMe<sub>50</sub>A<sub>21</sub>** y **GPh<sub>29</sub>A<sub>25</sub>** no se corresponden con el nivel de azitromicina intercalada (55:45 y 90:10 respectivamente). Esto puede ser debido a que la Azitromicina se aproxima ocupando más superficie por lo que hay más fosfonatos afectados por su proximidad (Figura 3.4- 10).



**Figura 3.4- 10.** Modelo esquemático de los materiales **GMe<sub>50</sub>A<sub>21</sub>** (izquierda) y **GPh<sub>29</sub>A<sub>24</sub>** (derecha)

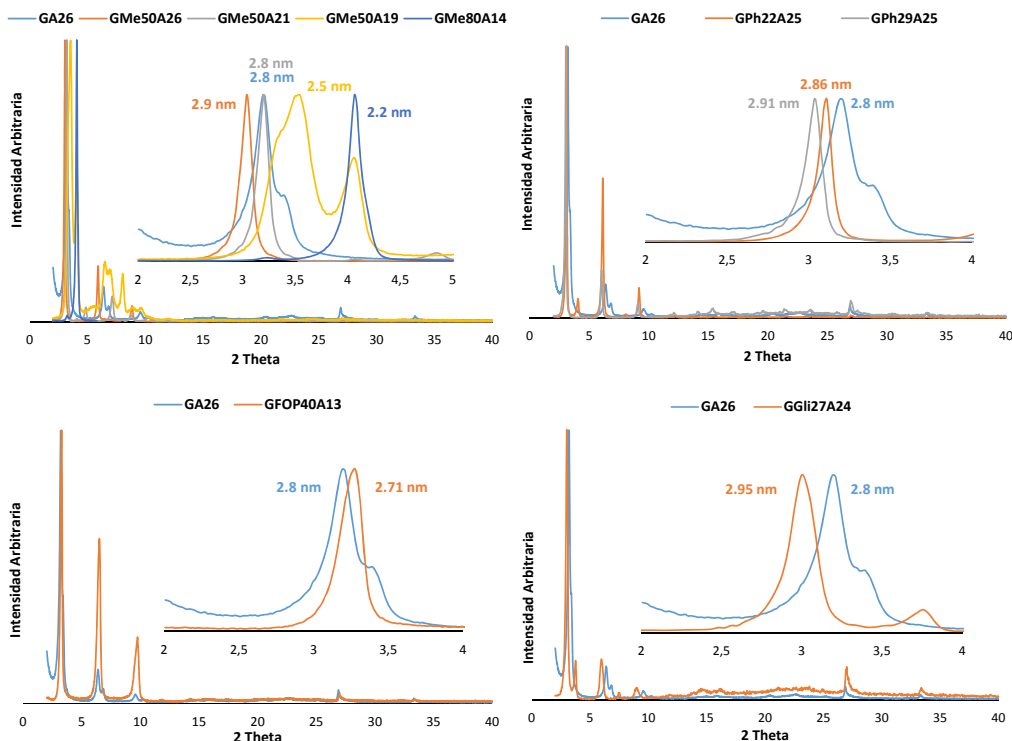
Aunque la interacción con el grupo amino se establezca con un fosfato determinado, los fosfatos colindantes también se ven afectados por la cercanía de la macrólida.



**Figura 3.4- 11.** CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos de los materiales más representativos comparados con el CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN de sólidos de la molécula de Azitromicina.

La Figura 3.4- 11 contiene los espectros CPMAS  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de los materiales de fase gamma modificada intercalada con Azitromicina. En todos ellos se aprecian las señales típicas de la molécula de Azitromicina como el carbonilo de la lactona (C1: 175 ppm) o los carbonos anoméricos que unen al anillo macrocíclico con la desosamina (C1': 105 ppm) y la cladinosa (C1'': 99 ppm). En el caso del material **GPh<sub>29</sub>A<sub>25</sub>** también se aprecian las señales aromáticas del grupo fenilo a 130 ppm y en el material **GFOP<sub>40</sub>A<sub>13</sub>** el multiplete a 90-120 ppm perteneciente a la cadena polifluorada que compone éste material.

Los difractogramas obtenidos de los materiales sintetizados se representan en la Figura 3.4- 12.



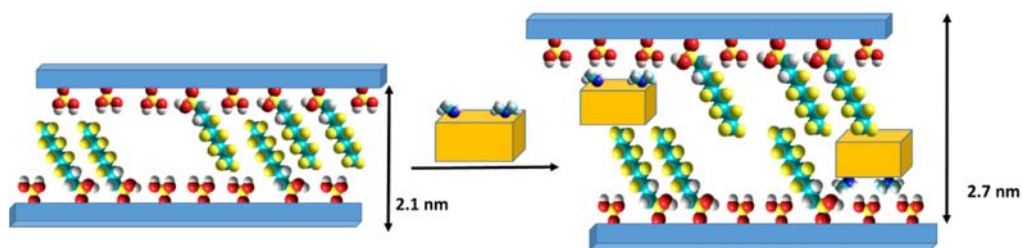
**Figura 3.4- 12.** DRX de los materiales obtenidos por intercalación de Azitromicina en fase gamma modificada con fosfonatos orgánicos.

Los difractogramas representados en la Figura 3.4- 12 presentan unos valores de las distancias interlaminares en torno a 2.8 nm, que coincide con el material de intercalación similar **GA<sub>26</sub>** y con la formación de la doble capa de macrólida, esto indica que no existen diferencias significativas en cuanto a la orientación de las moléculas de Azitromicina entre las láminas de  $\gamma$ -ZrP y fase gamma modificada.

Nos volvemos a encontrar con un caso similar al que advertimos con la intercalación de Claritromicina. En esta ocasión, los materiales obtenidos a partir de **GMe<sub>80</sub>** y **GFOP<sub>40</sub>** se diferencian del resto. En el caso de partir del **GMe<sub>80</sub>**, la

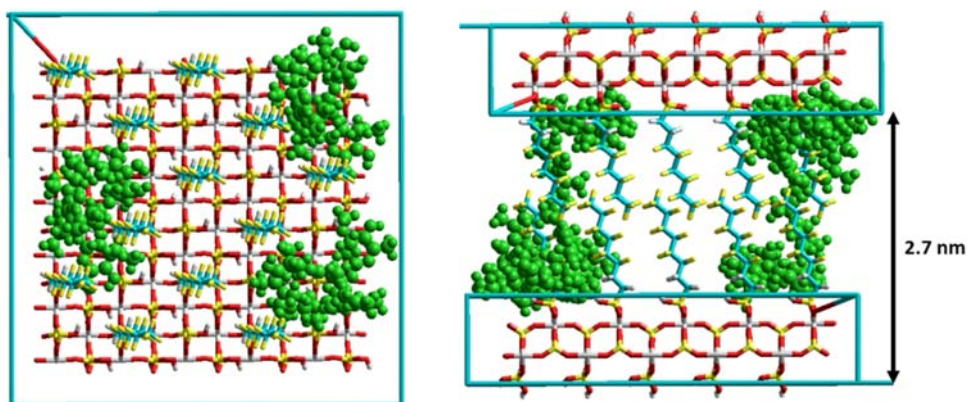
incorporación de Azitromicina llega al 14%, algo menor que en el caso de su compañera (17%), y la distancia obtenida es de 2.2 nm, que coincide con la distancia de una capa sencilla. Partiendo del material **GFOP<sub>40</sub>**, el nivel de incorporación alcanza el 13% y la distancia obtenida se incrementa desde 2.1 a 2.7 nm, lo que coincide con la distancia de doble capa de Azitromicina.

Para explicar esto, recurrimos esquema de la Figura 3.4- 13.



**Figura 3.4- 13.** Representación esquemática de la intercalación de Azitromicina (cubos amarillos) en un material **GFOP<sub>40</sub>**.

La figura muestra cómo las cadenas de ácido trifluorooctil fosfónico se sitúan entre las láminas creando un impedimento estérico que afecta al acercamiento del antibiótico a las posiciones ácidas libres. Además, la Azitromicina se aproxima de manera que ocupa mucha más superficie que la Claritromicina, como ya hemos mencionado anteriormente, por lo que, aunque el número de posiciones de anclaje sea suficiente para que la intercalación sea del 20-25%, esto no se produce por falta de espacio.



**Figura 3.4- 14.** Modelo idealizado del material intercalado **GFOP<sub>40</sub>A<sub>13</sub>**

La modelización molecular de éste material permite la acomodación de las moléculas de Azitromicina en los pequeños espacios libres en donde exista un vacío suficiente de cadenas de ácido. Esto es coherente con los datos experimentales.

Por otro lado, la distancia interlaminar obtenida (2.7 nm), conforme con una doble capa de Azitromicina, es la más baja de todas, (ya que para el resto de materiales es 2.8 nm o mayor). Esto permite a las cadenas de ácido tridecafluorooctil fosfónico adoptar una cierta imbricación que permite la interacción entre los átomos de Fluor.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN:  
LIBERACIÓN







### 3.5.1.-Resultados preliminares

A la hora de idear un modo de invertir la reacción de intercalación, lo más lógico sería someter al material intercalado a un medio ácido para recuperar las propiedades iniciales de la lámina.

Aunque más estables frente al pH ácido que la Eritromicina, éstas macrólidas también sufren modificaciones estructurales en éste medio. Así, si sometemos a la Claritromicina o a la Azitromicina a pH menor de 3, la primera reacción que se produce es la ruptura del enlace glicosídico que une al anillo macrocíclico con el pseudo-azúcar denominado Cladinosa<sup>119,120</sup> (Figura 3.5- 2).

La Claritromicina, por ejemplo, presenta un tiempo de vida medio ( $t_{1/2}$ ) de 10 minutos a pH 1.2<sup>121</sup> y un  $t_{1/2}$  de unos 20 min a pH 1.4<sup>122</sup>. Por otro lado, la Azitromicina presenta un 10% de degradación a los 20 min de contacto con un medio ácido a pH = 2<sup>123</sup>.

Se considera que el rango de pH en el que estos antibióticos son más estables, es de entre 5 y 8<sup>124</sup>.

---

<sup>119</sup> Mohd N. Mordji, Michelle D. Pelta, Valerie Boote, Gareth A. Morris, and Jill Barber "Acid-Catalyzed Degradation of Clarithromycin and Erythromycin B: A Comparative Study Using NMR Spectroscopy" *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 467-474.

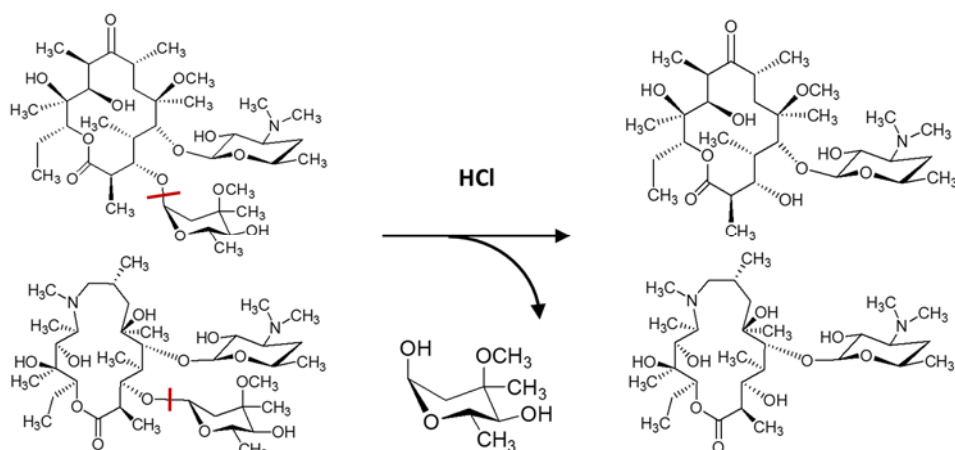
<sup>120</sup> Lyle M. Bowman, Erwin Si, Joseph Pang, Roy Archibald, and Mitchell Friedlaender; "Development of a topical polymeric mucoadhesive ocular delivery system for Azithromycin" *J. of ocular pharmacology*, vol 25, nº2, **2009**.

<sup>121</sup> Venkateswaramurthy, N.; Sambathkumar, R.; Perumal, P. "Controlled release mucoadhesive microspheres of clarithromycin for the treatment of Helicobacter Pylori infection". *Pharm. Lett.* **2012**, *4*, 993–1004.

<sup>122</sup> Nakagawa, Y.; Itai, S.; Yoshida, T.; Nagai, T. "Physicochemical Properties and Stability in the Acidic Solution of a New Macrolide Antibiotic, Clarithromycin, in Comparison with Erythromycin". *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 725–728.

<sup>123</sup> E. F. Fiese and S. H. Steffen, "Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A" *J. Antimicrob. Chemother.* (1990) *25* (suppl A): 39-47.

<sup>124</sup> Erah, P. O.; Goddard, A. F.; Barrett, D. A.; Shaw, P. N.; Spiller, R. C. "The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: Relevance to the treatment of Helicobacter pylori Infection". *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, *39*, 5–12.



**Figura 3.5- 2.** Esquema sencillo de la ruptura del enlace glicosidico que une a las macrólidas con la Cladinosa

Para evitar problemas de estabilidad, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la salida del material en medio básico. Para ello, llevamos a cabo un primer experimento con el fin de comprobar si el antibiótico sale de las láminas en este medio.

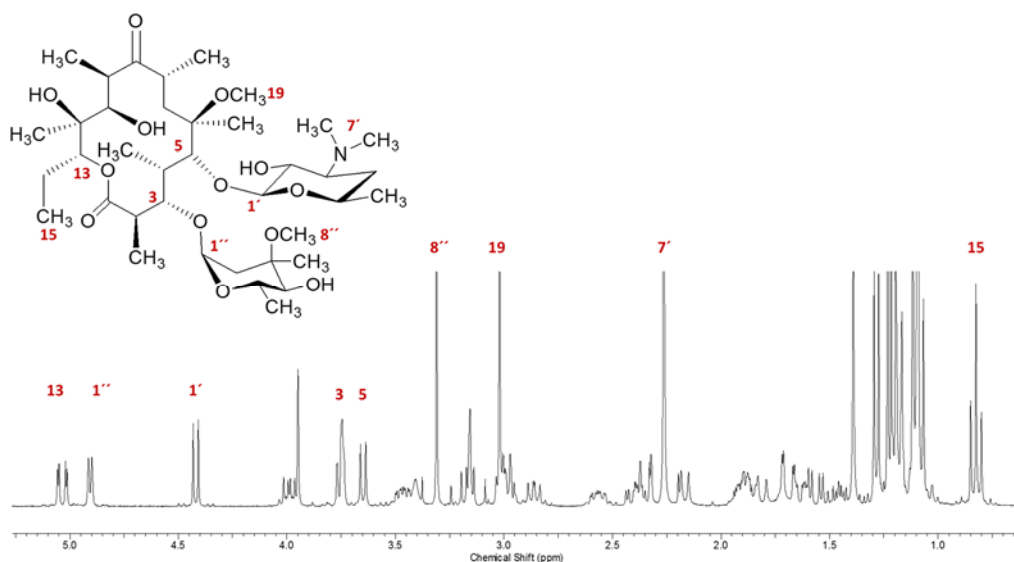
A la hora de elegir un medio adecuado con un catión apropiado para esta primera prueba, hemos valorado como opciones, disoluciones de LiOH, NaOH o KOH. De los tres hidróxidos, el LiOH presenta una basicidad mayor a la de un grupo amino, pero menor que NaOH y KOH por lo que confiere un medio más suave<sup>125</sup>. Además presenta un tamaño más pequeño (1.2 Å) que le permitirá difundir e interaccionar más fácilmente con las láminas aunque el impedimento estérico provocado por la macrólida sea elevado.

En un matraz de 50 mL se suspenden 90 mg de **GC<sub>47</sub>** en 9 mL LiCl 0.1 M y 30 mL de acetona. Sobre ello se adicionan con ayuda de un perfusor, 2.4 mL de LiOH 0.1 M a una velocidad de 4 µL/min. Una vez terminada la adición al cabo de 10 horas, se comprueba que el pH de la suspensión es de 8. Ésta se centrifuga y el

<sup>125</sup> Clearfield, A.; Garcés, J.M., "On the mechanism of ion exchange in zirconium phosphates. XXIV. Exchange of alkali metal ions on γ-zirconium phosphate". *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, *41*, 879-884.

material se lava con acetona una vez. Las aguas madre y las de lavado, se juntan y se secan, obteniéndose 40 mg de un sólido que se analiza por resonancia. El material resultante de la centrifugación se seca en la estufa a 100°C durante 24h y se acondiciona en un desecador con BaCl<sub>2</sub> durante 48h. Una vez acondicionado se analiza por análisis elemental y DRX.

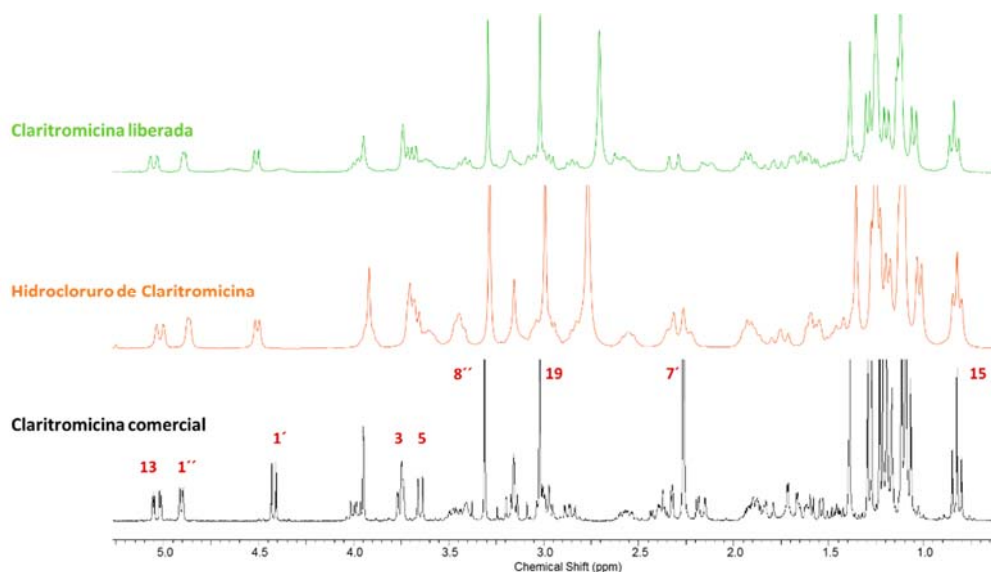
Para facilitar la interpretación, en la Figura 3.5-3 hemos representado un espectro de la Claritromicina con la asignación de las señales más sencillas de seguir a primera vista, por sus desplazamientos y/o por su importancia estructural a la hora de dilucidar si existe algún tipo de descomposición en la molécula.



**Figura 3.5- 3.** <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) de la molécula de Claritromicina.

De este modo, podemos determinar de un modo rápido y sencillo las posibles modificaciones que se pueden producir tanto en el macrociclo como en los azúcares, ya que en ese caso se producirían variaciones en alguna de las señales pertinentes.

En la Figura 3.5-4 se muestra el <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) del resultado de la primera prueba de liberación en medio LiOH/LiCl.



**Figura 3.5- 4:**  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de la Claritromicina liberada de un material intercalado comparada con la Claritromicina de partida en su forma básica (negra) o de Hidrocloreto (naranja).

En la figura vemos representado el espectro de una muestra de Claritromicina comercial cedida por la empresa Ercros Farmacia, junto con los espectros en las mismas condiciones de la Claritromicina obtenida tras la reacción del material con  $\text{LiOH/LiCl}$  (verde) y del Clorhidrato de Claritromicina sintetizado por nosotros<sup>126</sup> (naranja).

Se puede comprobar, que las señales de nuestra especie son más fieles a las producidas por la Claritromicina en forma de hidrocloreto que a la Claritromicina comercial (desplazamiento de las señales 7' y 1').

La Claritromicina comercial presenta un pH inicial de entre 9 y 10, y tiene un pKa próximo a 9 según la farmacopea europea. Tras la reacción de liberación, la suspensión poseía un pH de 8, por lo que nos encontramos ante el clorhidrato de la Claritromicina como especie predominante.

<sup>126</sup> Mediante el burbujeo de  $\text{HCl}$  sobre una disolución de Claritromicina en cloruro de metileno. El hidrocloreto formado precipita en este medio y se filtra.

La comparación entre la Claritromicina liberada y el hidrocloreuro de ésta, nos muestra que indiscutiblemente se trata de la misma especie que no ha sufrido descomposición alguna, no solo en la reacción de liberación, sino tampoco en la síntesis, secado (>15 h, 100°C), acondicionado o almacenaje. Esto significa, que este sistema, no solo nos permitirá la liberación, sino que se trata de un dispositivo de almacenamiento y conservación que le proporciona al antibiótico protección frente al tiempo y la temperatura.

El material resultante de  $\gamma$ -ZrP se analiza por análisis elemental y Difracción de RX policristal.

DRX		1.17 nm		
		%C	%H	%N
<b>A.Elemental</b>	exp	2.4	1.8	0.1
	Calc	2.5	1.7	0.1
<b>F.molecular</b>		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.017}(\text{H}_2\text{O})$		

La distancia interlaminaar obtenida es la de la fase gamma nativa, y según la fórmula molecular, obtenida a partir del análisis elemental, se ha producido la salida del 95% de la Claritromicina.

Como se ha mencionado anteriormente, éstos antibióticos son estables a pH entre 5 y 8. El uso LiOH, aunque no ha llevado el pH más allá del pH de seguridad, es un medio demasiado fuerte y poco aplicable a la hora de llevar a cabo, en el futuro, pruebas de liberación tanto *in vitro* como *in vivo*. Los estudios de liberación controlada de fármacos, en general, se llevan a cabo en medios que simulan de algún modo los fluidos biológicos. Así, los medios más utilizados suelen ser el pH gástrico (entre 1.2 antes de comer y 4 después de comer), el pH 7.4, que es el pH de los fluidos sinovial, bucal (infecciones bucales), pulmonar y lagrimal (vía oftálmica). Incluso el pH entre 4.5 y 5.4 que es el pH del sudor humano (vía

cutánea). El más empleado en general es el fluido corporal simulado (Simulated Body Fluid, SBF) que recoge el pH 7.4 de la mayoría de ellos<sup>127</sup>.

Se llevan a cabo dos experimentos preliminares de liberación para comprobar la salida de los dos antibióticos en este medio biológico simulado.

Sobre 70 mg de un material intercalado con Claritromicina (**GC<sub>43</sub>**) o Azitromicina (**GA<sub>31</sub>**) se añaden 20 mL de SBF (pH 7.4) y se mantiene 24h a 37°C, el sólido resultante se lava con acetona y tras el tratamiento habitual, se analiza por Difracción de RX policristal (DRX) y análisis elemental.

<sup>1</sup> Material	Distancia interlaminar (nm)	Análisis Elemental exp (calc)			<sup>2</sup> Fórmula molecular	<sup>3</sup> Macrólida Liberada (%)
		%C	%H	%N	x	
<b>GC<sub>43</sub></b>	1.23	6.1(6.1)	2.2(2.1)	0.2(0.2)	0.045	90
<b>GA<sub>31</sub></b>	1.23	3.0(3.0)	1.7(1.7)	0.2(0.2)	0.020	93

<sup>1</sup>G =  $\gamma$ -ZrP; C = Claritromicina; el subíndice indica el nivel de intercalación de Claritromicina en % respecto de 100 átomos de zirconio. <sup>2</sup>Calculada a partir de los datos de análisis elemental,  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{macrólida})_x(\text{H}_2\text{O})$ . <sup>3</sup>En relación al nivel de intercalación del material de partida.

La difracción de RX de los materiales obtenidos muestra la distancia de la fase gamma nativa y la liberación calculada a partir del análisis elemental nos indica que se ha producido la salida de más del 90% en 24h.

<sup>127</sup> Margareth R. C. Marques, Raimar Loebeberg, and May Almukainzi "Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing" *Dissolution Technologies* | AUGUST 2011

### 3.5.2.-Metodología de análisis

El análisis de los materiales es muy útil y nos brinda mucha información estructural, pero para llevar a cabo los estudios de liberación de forma más rigurosa, debemos medir la salida de los antibióticos en la disolución.

Estudios previos de liberación de Claritromicina y Azitromicina se han llevado a cabo por métodos cromatográficos de alta resolución<sup>128,129</sup> o por espectroscopía de UV.<sup>130</sup> En nuestro grupo investigador contamos con un polarímetro con el cuál se pueden obtener medidas fiables, rápidas y con una mínima manipulación de muestra. Por ello nos planteamos la posibilidad de utilizar la rotación óptica como método de medida de la concentración.

Según la farmacopea europea, la Claritromicina anhidra cuenta con una rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = (-94^\circ)$  a  $(-100^\circ)$  medida en una disolución de concentración 0.01 g/mL en cloruro de metileno y la Azitromicina presenta una rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = (-45^\circ)$  a  $(-50^\circ)$  en una disolución 0.01 mg/mL en etanol.

Lo primero que debemos tener en cuenta, es que la rotación óptica de la Azitromicina es aproximadamente la mitad que la de la Claritromicina. Por otro lado, en nuestro polarímetro contamos con un tubo de muestra de 1 cm de longitud, lo que va a disminuir 10 veces el valor de rotación óptica medida.

Llevamos a cabo la primera prueba en las "peores" condiciones, es decir, empleando la Azitromicina, ya que presenta unos valores más bajos de rotación óptica, sus materiales presentan un menor nivel de intercalación y por tanto la

---

<sup>128</sup> Yan Liu, Xia Lin and Xing Tang, "Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009; 35(7): 887–896.

<sup>129</sup> Subhash S. Vaghani and Madhabhai M. Patel. "pH-sensitive hydrogels base don semi-interpenetrating network (semi-IPN) of chitosan and polyvinyl pyrrolidone for clarithromycin release" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011; 37(10): 1160-1169.

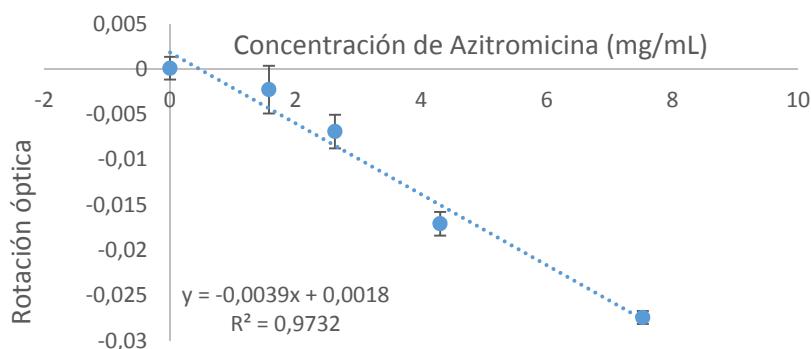
<sup>130</sup> Noriko Suzuki, Yasuaki Nakamura, Yoshiteru Watanabe and Yasushi Kanzaki "Intercalation Compounds of Layered Materials for Drug Delivery Use. II.Diclofenac Sodium" *Chem. Pharm. Bull.* 49(8) 964—968 (2001).



concentración será presumiblemente menor. De este modo, los valores obtenidos de rotación serán más bajos y podremos ver si el método es realmente útil.

70 mg de una material intercalado con Azitromicina **GA<sub>36</sub>** cuenta con aproximadamente 30 mg de Azitromicina en su interior, por lo que, para hacer una recta de calibrado, preparamos disoluciones partiendo de esta cifra (suponiendo que se libera todo de una vez) y hacia menores concentraciones. Así se preparan disoluciones con 30.1, 17.2, 10.5 y 6.3 mg de Azitromicina en 4 mL en una mezcla SBF:Acetona 1:4.<sup>131</sup>

En la Figura 3.5- 5 se muestra la recta de calibrado obtenida.



**Figura 3.5- 5.** Medidas de rotación óptica de disoluciones de Azitromicina en SBF:acetona a diferentes concentraciones.

La recta de calibrado nos muestra cómo el error de la medida aumenta según la concentración de Azitromicina se va haciendo más pequeña, el límite de detección calculado a partir de estas medidas es de  $X_{LD} = 0.96$  mg/mL y aunque el límite de cuantificación es  $X_{LC} = 3.2$  mg/mL<sup>132</sup>, pensamos que éste método es perfectamente útil para desarrollar nuestro objetivo, que es el estudio preliminar de liberación, comportamiento, comparación, etc.

<sup>131</sup> Cantidad mínima necesaria para la completa disolución de 30 mg de Azitromicina.

<sup>132</sup> Calculados a partir de la desviación estándar del blanco (SD n=10), el límite de detección es  $X_{LD} = 3*SD/a$  y el límite de cuantificación  $X_{LC} = 10*SD/a$ . Siendo  $a$  la pendiente de la recta.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: LIBERACIÓN

Se lleva a cabo un primer experimento en este medio (SBF) de tres reacciones a tres tiempos diferentes. Para ello, sobre tres suspensiones de 70 mg de **GA<sub>36</sub>** en 3 mL de acetona, se añade 1 mL de SBF y se mantiene el tiempo deseado (en este caso, 15, 30 y 60 minutos respectivamente) a T° ambiente. Pasado este tiempo se centrifugan las reacciones y se separa el sólido del líquido. Las aguas madres se analizan en el polarímetro y los materiales se secan, se acondicionan y se analizan por análisis elemental para obtener una fórmula molecular. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.



Tiempo (h)	Disolución		Materiales				
	<sup>1</sup> Rotación óptica	<sup>2</sup> Azitromicina liberada mg(%)	A.E. exp. (calc.)			<sup>3</sup> Fórmula Molecular (X)	<sup>4</sup> Azitromicina liberada (%)
			%C	%H	%N		
<b>0.25</b>	-0025	27.5(91)	2.11 (2.06)	1.45 (1.30)	0.17 (0.13)	0.014	96
<b>0.5</b>	-0.024	26.5(88)	2.84 (2.90)	1.49 (1.42)	0.23 (0.18)	0.02	95
<b>1</b>	-0.025	27.5(91)	2.34 (2.34)	1.41 (1.34)	0.18 (0.14)	0.016	95

<sup>1</sup>Dato obtenido directamente midiendo la disolución tras la centrifugación. <sup>2</sup>Masa obtenida a partir del cálculo de la concentración mediante la recta de calibrado  $y = -0.0039x + 0.0018$ . <sup>3</sup>Obtenido a partir de los datos de análisis elemental para una fórmula molecular de  $ZrPO_4(H_2PO_4)(C_{38}H_{72}N_{2}O_{12}) \cdot xH_2O$ . <sup>4</sup>Relativo al material de partida con 0.36 moléculas de Azitromicina por Zr.

Estos resultados de liberación reflejan una alta coherencia entre los datos experimentales obtenidos a partir de la rotación óptica y a partir de los análisis elementales de los materiales resultantes, por lo que podremos utilizar las dos vías de análisis.

Los datos también nos muestran que se produce la salida del antibiótico en los primeros 15 minutos de contacto con este medio. Esto sugiere que la disolución de SBF no es la mejor de las opciones a la hora de comenzar este estudio y nos planteamos el empleo de disoluciones más sencillas.

### 3.5.3.-Empleo de $\text{NH}_4\text{Cl}$

Un buen candidato para continuar el estudio es el  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Es una molécula de pequeño tamaño capaz de difundir fácilmente por las láminas, tiene un coste bajo y el control de la concentración salina es más sencillo que en el caso del SBF. Por otro lado, posee un pH en el entorno de 6 por lo que nos encontramos en el pH de seguridad para ambas macrólidas. Además el grupo amino tiene una afinidad similar por las láminas que los antibióticos.

Al igual que en el caso anterior, preparamos una serie de disoluciones de concentración conocida de cada una de las macrólidas y medimos su rotación óptica en medio  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :Acetona para obtener una recta de calibrado.

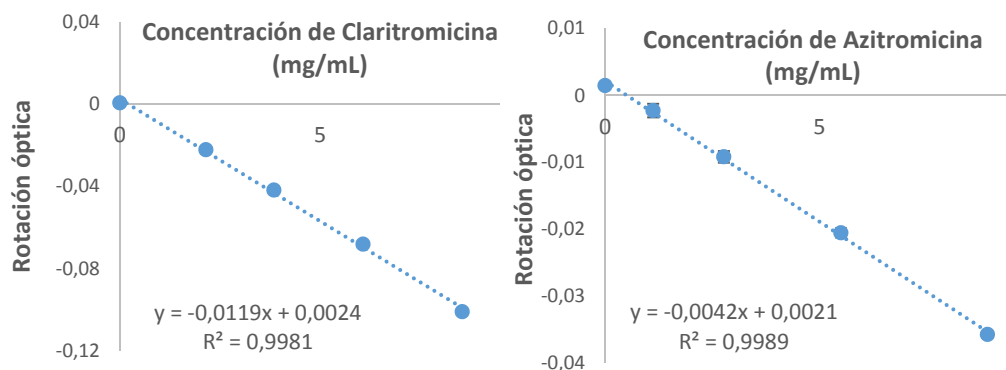
En 70 mg de un material general intercalado con 40-45 moléculas de Claritromicina por 100 átomos de Zr, tendremos en torno a 35 mg Claritromicina. En 70 mg de un material intercalado con 35 moléculas de Azitromicina por cada 100 Zr, habrá aproximadamente 32 mg de ésta.

Para realizar las rectas de calibrado, partimos de ésta cantidad (en torno a 35 mg en 1 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  + 3 mL de acetona<sup>133</sup>), que será la máxima en el caso en que se libere todo de una vez, y la vamos disminuyendo de modo que obtenemos varias disoluciones de concentraciones conocidas a las que medimos la rotación óptica.

En la Figura 3.5.3- 1 se representan las rectas de calibrado de las dos macrólidas en este medio.

---

<sup>133</sup> Mínima cantidad necesaria para su completa disolución.



**Figura 3.5.3- 1.** Rectas de calibrado: variación de la rotación óptica de la Claritromicina (izquierda) y Azitromicina (derecha) en función de su concentración en un medio  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :Acetona

Las rectas de calibrado en esta mezcla, presentan menor error a bajas concentraciones del que presentaba la Azitromicina en la mezcla SBF:Acetona. Los límites de detección calculados son de 0.4 mg/mL para la Azitromicina y 0.2 mg/mL para la Claritromicina. Los Límites de cuantificación son 0.6 mg/mL para la Claritromicina y 1.2 mg/mL para la Azitromicina<sup>134</sup>.

### Método general:

En varios tubos de centrifuga, se suspenden 70 mg de material de  $\gamma$ -ZrP intercalado con Claritromicina (GC) o Azitromicina (GA) en 1 mL de acetona. Sobre ello se adiciona el volumen necesario de una disolución de cloruro amónico acorde con los cálculos previos de equivalentes respecto a la macrólida que queremos adicionar. Las suspensiones se llevan a 4mL con acetona y se mantienen a temperatura ambiente durante un tiempo determinado (15 minutos, 1h, 4h y 24h). Pasado este tiempo, se centrifugan para separar el material resultante de la disolución.

<sup>134</sup> Calculados a partir de la desviación estándar del blanco (SD n=10), el límite de detección es  $X_{LD} = 3 \cdot \text{SD}/a$  y el límite de cuantificación  $X_{LC} = 10 \cdot \text{SD}/a$ . Siendo  $a$  la pendiente de la recta.

Ésta última se enrasa a 4mL (si fuese necesario) y se analiza en el polarímetro para obtener el dato de rotación óptica a partir del cual, y con la recta de calibrado, calculamos la cantidad del antibiótico liberado. Por otro lado, el material se seca a 100°C durante 24 horas y se acondiciona durante 48h en un desecador provisto de BaCl<sub>2</sub>. Tras esto, se analiza por análisis elemental y difracción de RX de polvo.

#### *3.5.3.1.- Claritromicina*

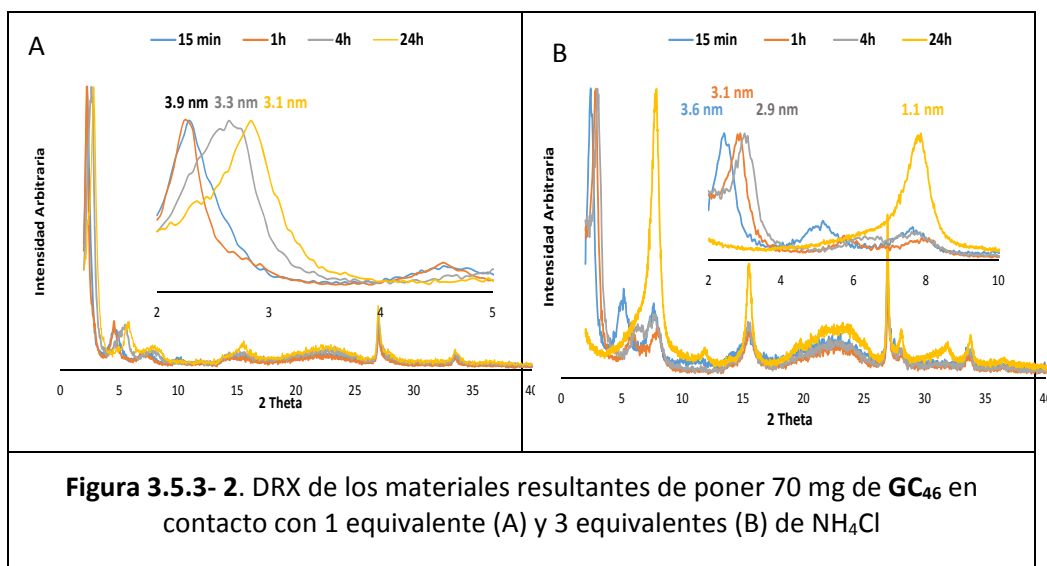
Este estudio se realiza con la adición 1 y 3 equivalentes de cloruro amónico respecto a la Claritromicina intercalada sobre el material **GC<sub>46</sub>**. En la tabla 3.5.3-1 se muestran los resultados obtenidos, tanto de las disoluciones, como de los materiales resultantes.

**Tabla 3.5.3- 1. Claritromicina**

Tiempo h	<sup>1</sup> Eq. NH <sub>4</sub> Cl añadido	Rotación óptica $\alpha^2$	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)	Análisis elemental <sup>5</sup>			Fórmula molecular <sup>6</sup>		Distancia interlamina <sup>7</sup> nm	Cantidad liberada <sup>8</sup> mg (%)
				%C (calc)	%H (calc)	%N (calc)	y	m		
0.0	1.0	-0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	30.9 (31.1)	5.4 (5.4)	1.0 (1.0)	-	0.42	3.8	0.0 (0)
0.25		-0.010	4.1 (11)	27.7 (27.8)	5.3 (5.1)	1.2 (1.2)	0.15	0.34	3.9	5.6 (15)
1.0		-0.014	5.5 (15)	24.6 (24.8)	4.7 (4.7)	1.3 (1.3)	0.20	0.28	3.9	8.9 (24)
4.0		-0.025	9.2 (25)	23.7 (23.7)	4.8 (4.6)	1.3 (1.4)	0.23	0.26	3.4	10.1 (27)
24.0		-0.033	11.9 (32)	22.1 (22.0)	4.4 (4.3)	1.4 (1.4)	0.25	0.23	3.3	12.0 (32)
0.0	3.0	-0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	30.9 (31.1)	5.4 (5.4)	1.0 (1.0)	-	0.42	3.8	0.0 (0)
0.25		-0.026	9.5 (26)	21.4 (21.3)	4.4 (4.3)	1.6 (1.6)	0.31	0.22	3.6	12.7 (34)
1.0		-0.050	17.6 (47)	18.2 (18.5)	3.9 (3.9)	1.7 (1.7)	0.35	0.18	3.1	16.0 (43)
4.0		-0.052	18.3 (49)	14.6 (14.6)	3.4 (3.6)	2.2 (2.2)	0.50	0.13	2.9	18.6 (50)
24.0		-0.069	24.0 (64)	10.8 (10.8)	3.0 (3.0)	2.3 (2.3)	0.55	0.09	1.1	24.5 (66)

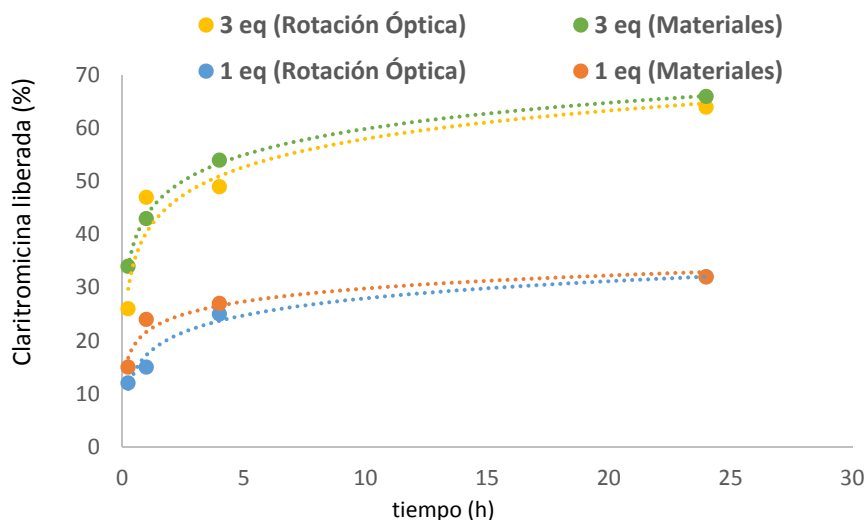
<sup>1</sup> Protocolo 1 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>3</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h (ver texto). <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>5</sup> Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>6</sup> Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>)<sub>m</sub>(H<sub>2</sub>O). <sup>7</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>8</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).

La Figura 3.5.3- 2 contiene los difractogramas de los materiales resultantes de esta liberación.



La tabla y la Figura 3.5.3-2 muestran un comportamiento diferente entre la cantidad liberada al medio y las distancias interlaminares obtenidas con el empleo de 1 y 3 equivalentes. En las primeras 24h de liberación, los materiales resultantes de la adición de 1 equivalente, conservan su distancia interlaminar por encima de los 3 nm, lo que indica que se mantiene la doble capa de Claritromicina. Además la liberación no supera el 30%. Sin embargo, en el caso de los materiales obtenidos tras la reacción con 3 equivalentes, la liberación tras 24h de reacción es del 65% y la distancia interlaminar se reduce considerablemente. Lo que sugiere que el material pasa de estar formado por una doble capa a una capa sencilla.

En cuanto a los resultados de rotación óptica, éstos reflejan el aumento del antibiótico en la disolución con el aumento del tiempo de reacción y con el aumento de la cantidad de sal de amonio añadida. En la Figura 3.5.3-3 se representan los perfiles de liberación, expresados en tanto por ciento de Claritromicina liberada al medio.



**Figura 3.5.3- 3.** Representación del porcentaje de liberación de Claritromicina por reacción del material  $\text{GC}_{46}$  con 1 y 3 equivalentes de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , obtenido a partir de la rotación óptica y de los análisis elementales

Las curvas de liberación muestran el % de Claritromicina liberado al medio de reacción. En todos los casos tienen una forma logarítmica que sugiere una liberación rápida inicial y más lenta al final. Esta es la forma típica de las curvas producidas por los dispositivos de liberación controlada de fármacos.

Mediante el empleo de 1 equivalente de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , la liberación producida al cabo de 24 horas es de aproximadamente el 30% de Claritromicina, y el 50% de ésta se produce al cabo de la primera hora de contacto. En cambio, la adición de 3 equivalentes de sal, provoca la liberación de en torno al 65% de antibiótico en 24h, mientras que el 50% de esta salida, se produce en los primeros 15 minutos de reacción. Esto indica que la salida es más rápida cuanto mayor es la cantidad de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .



Los resultados obtenidos a partir del estudio de los materiales y de las medidas de rotación óptica son prácticamente idénticos pero existen varias ventajas en el estudio de las aguas de reacción como son, la rapidez en obtener los resultados, la autonomía, y el ahorro económico que supone la no dependencia de laboratorios ajenos.

#### *3.5.3.2.-Azitromicina*

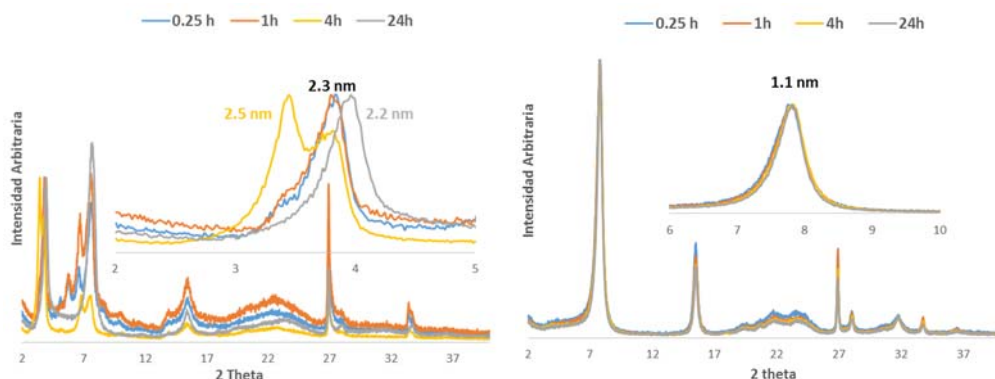
Se lleva a cabo el mismo estudio, en esta ocasión, con un material intercalado con Azitromicina **GA<sub>36</sub>**. En la Tabla 3.5.3- 2 se resumen los resultados obtenidos.

**Tabla 3.5.3- 2. Azitromicina**

Tiempo h	Equivalentes de NH <sub>4</sub> Cl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica α <sup>2</sup>	Cantidad liberada <sup>3</sup> mg (%)	Análisis elemental <sup>4</sup>			Fórmula molecular <sup>5</sup>		Distancia interlaminar <sup>6</sup> nm	Cantidad liberada <sup>7</sup> mg (%)
				%C (calc)	%H (calc)	%N (calc)	y	m		
0.0	1.0	0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	27.0 (27.0)	5.2 (5.3)	1.7 (1.7)	-	0.35	3.3	0.0 (0)
0.25		-0.004	5.8 (18)	18.3 (18.5)	4.4 (4.4)	2.2 (2.2)	0.35	0.19	2.3	10.1 (34)
1.0		-0.007	8.7 (27)	17.4 (17.1)	4.3 (4.3)	2.2 (2.2)	0.37	0.17	2.5	12.2 (38)
4.0		-0.014	15.3 (48)	17.4 (17.1)	4.1 (4.3)	2.1 (2.2)	0.35	0.17	2.3	12.2 (38)
24.0		-0.020	21.0 (66)	10.2 (10.1)	3.1 (3.3)	1.8 (1.8)	0.35	0.09	2.2	20.2 (63)
0.0	3.0	0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	27.0 (27.0)	5.2 (5.3)	1.7 (1.7)	-	0.35	3.3	0.0 (0)
0.25		-0.017	18.2 (57)	4.3 (4.1)	2.4 (2.5)	3.4 (3.2)	0.70	0.03	1.1	26.9 (84)
1.0		-0.023	23.9 (75)	4.1 (4.1)	2.4 (2.5)	3.5 (3.2)	0.70	0.03	1.1	27.2 (85)
4.0		-0.028	28.7 (90)	5.4 (5.3)	2.5 (2.6)	3.3 (3.2)	0.70	0.04	1.1	25.9 (81)
24.0		-0.030	30.6 (95)	4.1 (4.1)	2.4 (2.5)	3.5 (3.2)	0.70	0.03	1.1	27.2 (85)

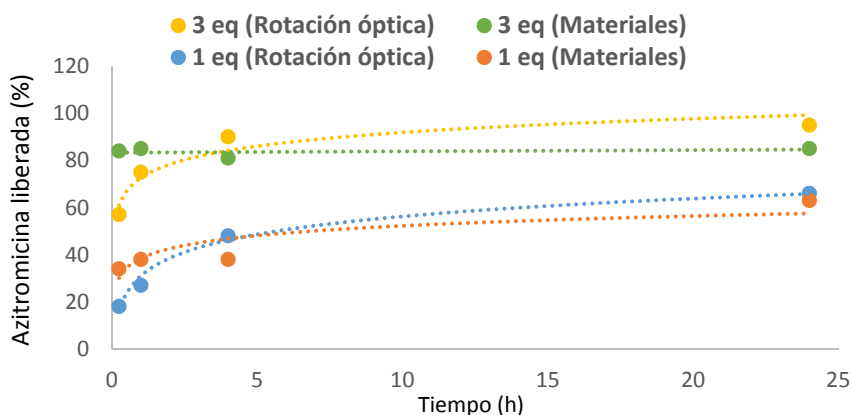
<sup>1</sup> Protocolo 1 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>5</sup> Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(NH<sub>3</sub>)<sub>y</sub>(C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>m</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>z</sub>. <sup>6</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>7</sup> Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida 70 mg de GA<sub>36</sub> que alberga en su interior 32.0 mg de Azitromicina intercalada.

A la vista de los resultados obtenidos en los materiales, con la adición de 1 equivalente de sal de amonio, el %C va disminuyendo con el aumento del tiempo de reacción, lo que se traduce en una disminución coherente en las distancias interlaminares. Desde los primeros 15 minutos de reacción, la doble capa con la que contaba el material de partida desaparece dejando paso a una capa sencilla que se mantiene durante las 24 horas de reacción. En el caso de emplear 3 equivalentes de sal, el % de Carbono disminuye drásticamente desde los primeros 15 minutos, junto con la distancia interlaminar, que se sitúa en la distancia típica de la fase amónica de  $\gamma$ -ZrP<sup>135</sup>. (Figura 3.5.3- 4).



**Figura 3.5.3- 4.** DRX de los materiales indicados tras la adición de 1 equivalente (izquierda) y 3 equivalentes (derecha).

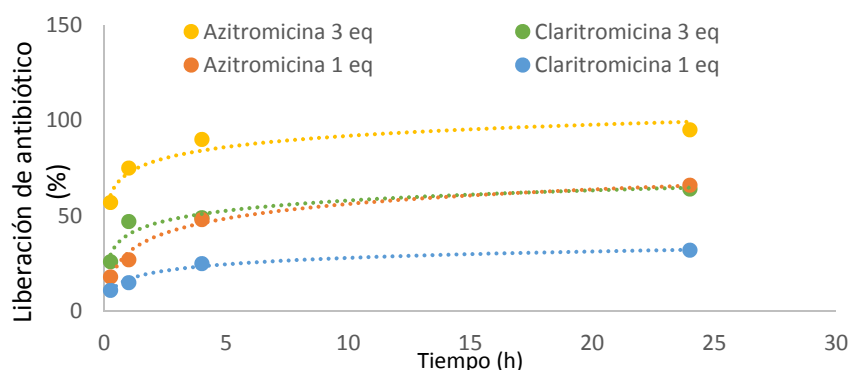
<sup>135</sup> Clearfield, A. Poojary, D.M.; Zhang, B.; Dong, Y.; Peng, G., "X-ray powder structure of monoammonium-exchanged phase of  $\gamma$ -zirconium phosphate,  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{NH}_4\text{HPO}_4)$ ". *J. Phys. Chem.*, 1994, 98, 13616-13620.



**Figura 3.5.3- 5.** Representación del porcentaje de liberación de Azitromicina obtenido a partir de la rotación óptica y de los análisis elementales

La Figura 3.5.3-5 muestra el % de liberación de Azitromicina al medio de reacción con 1 y 3 equivalentes de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El perfil de liberación obtenido a partir de los análisis elementales de los materiales resultantes y de la rotación óptica muestra claras diferencias. Cuando la liberación es menor (adición de 1 equivalente) los resultados llegan a diferir hasta en un 50%, pero las curvas muestran la misma forma y la liberación al cabo de 24 h es la misma, en torno al 65%. El 50% de esta liberación se produce en la primera hora de reacción. Cuando la adición es de 3 equivalentes de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  la diferencia entre el análisis de los materiales y de las disoluciones se hace más patente. Mientras que las medidas de rotación óptica nos ofrecen curvas razonables, los datos basados en el análisis elemental se hacen más inconsistentes. El error cometido en las medidas de rotación óptica disminuye con el aumento de la concentración (según las curvas de calibrado el Límite de cuantificación estaba en 1.2 mg/mL), en cambio, el error en los datos de análisis elemental aumenta al disminuir la cantidad de antibiótico intercalado en el material (error en torno al 6% del valor de %C). Por lo tanto, al aumentar el % de liberación, las medidas de rotación aumentan en fiabilidad mientras que los datos provenientes del análisis de materiales se hacen menos fiables.

La adición de una mayor cantidad de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 equivalentes) provoca la liberación del 95% de la Azitromicina del material en 24h de contacto. El 50% de esta liberación se produce en el transcurso de la primera hora de reacción. Esto sugiere que se produce una salida rápida al principio cuya velocidad es dependiente de la cantidad de sal que ponga en juego (ya que con el empleo de 1 equivalente el 50% de la liberación se producía al cabo de 1 hora).



**Figura 3.5.3- 6.** Perfiles de liberación de los materiales **GC<sub>46</sub>** y de **GA<sub>36</sub>** con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 eq. azul y naranja; 3eq. verde y amarillo).

En la Figura 3.5.3-6 se representan las curvas de liberación de los dos antibióticos a modo de comparación. Ésta nos muestra una rápida liberación en un estado inicial seguida por una desintercalación lenta de las moléculas incorporadas, tal y como es un perfil característico de un proceso de liberación controlada por difusión.

Aunque la interacción de los antibióticos con la matriz es de la misma naturaleza (interacción ácido base entre un ácido y una amina), y el tamaño de los huéspedes es similar, existe una diferencia clara de comportamiento a la hora de producirse la intercalación.

Independientemente de la cantidad de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  que haya en el medio, la Azitromicina sale con mucha más rapidez que la Claritromicina. Esto sugiere que esta última interacciona de una forma más fuerte con las láminas y/o tiene una salida más dificultosa debida a una peor difusión.

Para intentar entender los mecanismos de liberación de ambas macrólidas, hemos intentado ajustar los datos experimentales obtenidos a diferentes modelos cinéticos.<sup>136</sup>

- A. Modelo de velocidad de primer orden: ampliamente aplicado en reacciones de intercambio iónico o procesos de liberación en los que la velocidad está limitada por la disolución y puede expresarse como:

$$\ln C_t = \ln C_0 - K_d t$$

Donde  $C_0$  es la cantidad inicial intercalada,  $C_t$  es la cantidad intercalada a tiempo  $t$  y  $K_d$  es la constante aparente de velocidad de liberación.

- B. La ecuación de difusión parabólica se utiliza para explicar fenómenos controlados por difusión en arcillas y se puede expresar como:

$$\left(1 - \frac{C}{C_0}\right) \frac{1}{t} = K_d t^{-0.5} + a$$

Donde  $a$  es una constante y  $K_d$  es la constante de difusión de la liberación.

- C. El modelo de Freundlich modificado, se ha utilizado con éxito con datos experimentales de intercambio iónico o adsorción en arcillas por muchos investigadores. Este modelo puede expresarse como:

---

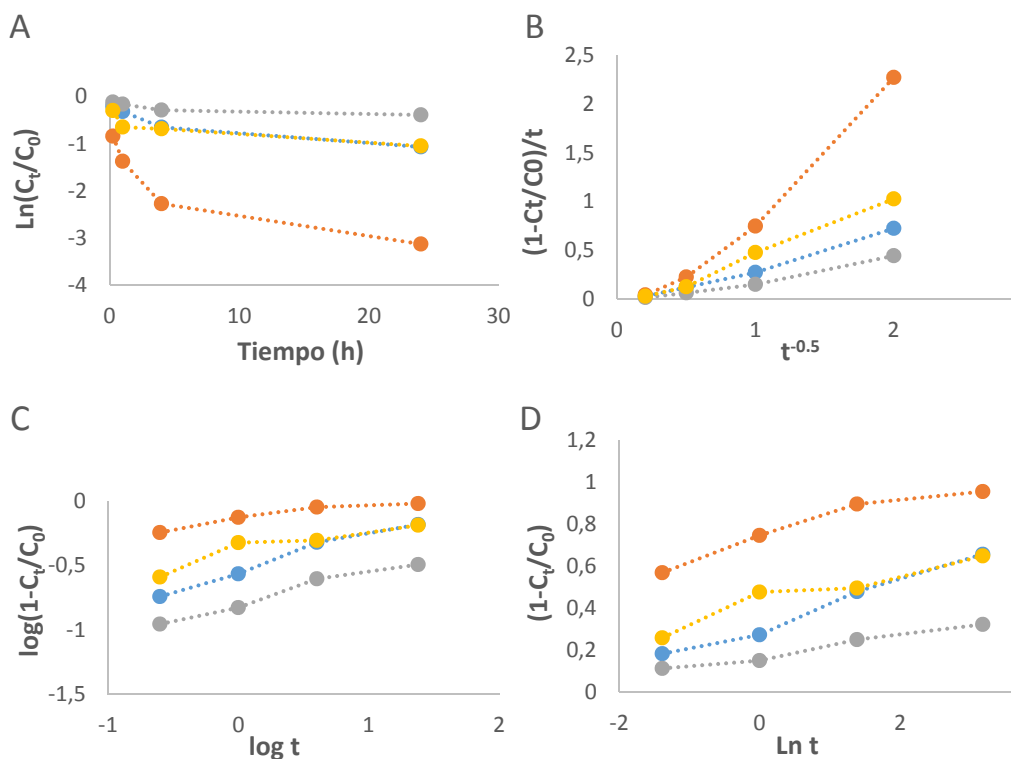
<sup>136</sup> Jae-Hun Yang, Yang-Su Han, Man Park, Taeun Park, Seong-Ju Hwang and Jin-Ho Choy "New Inorganic-Based Drug Delivery System of Indole-3-Acetic Acid-Layered Metal Hydroxide Nanohybrids with Controlled Release Rate" *Chem. Mater.* 2007, 19, 2679-2685.

$$C_0 - C_t = K_d C_0 t^a$$

D. El modelo de Elovich fue utilizado para estudiar la sorción de fosfatos en arcillas y de  $\text{NH}_4^+$  en zeolitas. Para fenómenos de liberación, se expresa como:

$$1 - \frac{C}{C_0} = a \ln(t) + b$$

Donde a y b son constantes aunque su significado químico no está claramente resuelto.



**Figura 3.5.3- 7.** Representación para la liberación con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  de Azitromicina (1 eq. azul y 3eq. naranja) y Claritromicina (1eq. gris y 3eq. amarillo) de las ecuaciones de (A) Cinética de primer Orden, (B) Modelo de difusión parabólica, (C) Modelo modificado de Freundlich y (D) Modelo de Elovich

Tabla 3.5.3- 3				
Ecuación NH <sub>4</sub> Cl	GC <sub>46</sub>		GA <sub>36</sub>	
	1eq	3eq	1eq	3eq
<b>A. Primer Orden <math>\ln(C_t/C_0) = -K_d t</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.010	0.024	0.032	0.079
<b>r<sup>2</sup></b>	0.790	0.763	0.871	0.783
<b>B. Difusión parabólica <math>(1 - C_t/C_0)/t = k_d t^{-0.5} + a</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.2422	0.5726	0.3911	1.2754
<b>a</b>	-0.057	-0.117	-0.076	-0.359
<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.982</b>	<b>0.995</b>	<b>0.990</b>	<b>0.981</b>
<b>C. Modelo modificado de Freundlich <math>\log(1 - C_t/C_0) = \log(k_d) + a \log(t)</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.1570	0.3842	0.2799	0.7100
<b>a</b>	0.244	0.184	0.291	0.113
<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.969</b>	0.845	<b>0.975</b>	0.898
<b>D. Modelo de Elovich <math>1 - C_t/C_0 = a \ln(t) + b</math></b>				
<b>a</b>	0.048	0.079	0.108	0.085
<b>b</b>	0.169	0.406	0.311	0.724
<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.976</b>	0.911	<b>0.984</b>	0.929

En la Figura 3.5.3-7 hemos representado los datos ajustados a cada una de las ecuaciones cinéticas antes mencionadas. En la Tabla 3.5.3-3, se muestran los valores de  $r^2$  que nos sirven para determinar a qué cinética se ajustan mejor nuestros resultados. Con el fin de facilitar la visualización, hemos marcado en negrita aquellos coeficientes de correlación mayores de 0.95 que son los indican un mejor ajuste.

De acuerdo con los modelos actuales, la cinética de primer orden que describe fenómenos en disolución, presenta unos valores de  $r^2$  pobres de entre 0.75 a 0.85. Esto sugiere que la liberación se está produciendo por procesos independientes en la región interlaminar. Por otro lado, los modelos de difusión parabólica, Freundlich y Elovich presentan unos valores de  $r^2$  razonables (mayores de 0.95 en todos los casos al emplear 1 equivalente de NH<sub>4</sub>Cl).



El modelo de difusión parabólica describe que el proceso de liberación de la molécula huésped está controlado por un proceso de difusión. Por otro lado, el modelo modificado de Freundlich describe el perfil de liberación de una superficie plana con sitios heterogéneos mediante un proceso de difusión y el modelo de Elovich describe una serie de diferentes procesos, incluyendo la difusión superficial y activación o desactivación de superficies catalíticas.<sup>137,138,139,140</sup>

Todos los cálculos obtenidos sugieren firmemente que la liberación de ambos antibióticos de la fase gamma de ZrP se produce por un proceso de difusión controlada o difusión heterogénea.

A partir del modelo de difusión parabólica (cuyos valores de  $r^2$  son mayores), los valores de los coeficientes de velocidad de liberación del material intercalado con Claritromicina son de 0.24 y 0.57 (Por la adición de 1 y 3 eq de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  respectivamente), casi la mitad que los coeficientes obtenidos para la Azitromicina para los mismos supuestos (0.39 y 1.27). Los coeficientes de liberación obtenidos a partir del modelo modificado de Freundlich también son mayores en los materiales de Azitromicina que en los de Claritromicina (0.28 y 0.71 a partir de **GA**<sub>36</sub> con 1 y 3 equivalentes y 0.16 y 0.38 a partir de **GC**<sub>46</sub>). Existen varios factores que afectan a la velocidad de difusión de las especies intercaladas como por diferencias en el tamaño de partícula, la interacción química entre el material inorgánico y el huésped y el empaquetamiento de éste.

La Figura 3.5.3-6 mostraba una mayor velocidad liberación de la Azitromicina frente a la Claritromicina. Al contrario de lo que podíamos pensar, la existencia de un segundo grupo amino en la molécula de Azitromicina que interacciona con las

<sup>137</sup> Sparks, D. L. "Kinetics of Soil Chemical Processes"; Academic Press:San Diego, CA, 1989

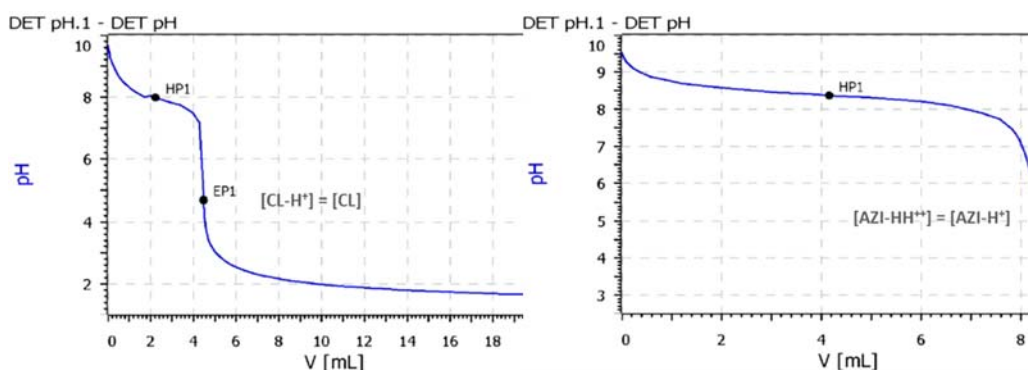
<sup>138</sup> Kithome, M.; Paul, J. W.; Lavkulich, L. M.; Bomke, A. " Kinetics of Ammonium Adsorption and Desorption by the Natural Zeolite Clinoptilolite" A. Soil Sci.Soc. Am. J. 1998, 62, 622.

<sup>139</sup> Li, Z. "Sorption Kinetics of Hexadecyltrimethylammonium on Natural Clinoptilolite" Langmuir 1999, 15, 6438.

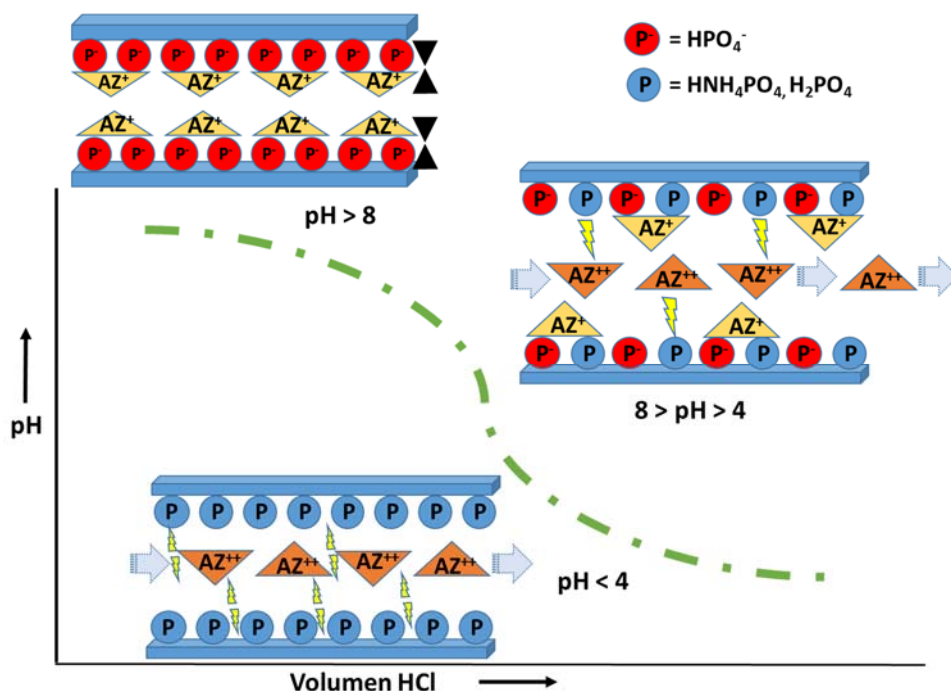
<sup>140</sup> Kodama, T.; Harada, Y.; Ueda, M.; Shimizu, K.; Shuto, K.; Komarneni, S."Selective exchange and fixation of strontium ions with ultrafine Na-4-mica" Langmuir 2001, 17, 4881.

láminas, lejos de mantener una unión más fuerte, produce el efecto contrario, favoreciendo la difusión y la salida de ésta.

El pH del medio nos ofrece una explicación razonable a este hecho experimental. El pH de la fase  $\gamma$ -ZrP nativa es de 2.2 y el pKa de las aminas está en el entorno de 8.5-9. El pH producido por una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  está en torno a 6. A este pH, tendremos una buena parte de la moléculas de Claritromicina con la amina protonada ( $\text{CL-H}^+$ ), y la molécula de Azitromicina con las dos aminas protonadas ( $\text{AZ-HH}^{++}$ ) (Figura 3.5.3- 8). Por otro lado, la superficie de las láminas está compuesta por ácidos fosfóricos que recuperan sus posiciones ácidas al disminuir el pH. Esto provocaría una situación de repulsión mayor entre la región interlamina y la Azitromicina a este pH, lo que favorecería la difusión de ésta frente a la de la Claritromicina (Figura 3.5.3- 9).



**Figura 3.5.3- 8.** Curvas de valoración de la Claritromicina (derecha) y de la Azitromicina (Izquierda) en las que se muestra el pKa (HP) y el punto de equivalencia (EP).



**Figura 3.5.3- 9.** Representación esquemática de la reactividad de los materiales de Azitromicina intercalada en  $\gamma$ -ZrP frente al pH

#### 3.5.4.-Empleo de NaCl

Tras realizar el estudio de liberación controlada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y teniendo en cuenta que éste no es un excipiente común en los preparados farmacéuticos, nos planteamos un estudio de liberación con una sal tan común como es el NaCl.

La fase gamma tiene la capacidad de intercalar cationes, por lo que sería posible que sustituyese a las moléculas de antibiótico provocando la salida de éstas sin variación alguna de pH. En los últimos años se han investigado métodos de liberación de Azitromicina para el tratamiento de afecciones oftalmológicas y dermatológicas<sup>141,142</sup> en los que la base principal es el empleo de soluciones

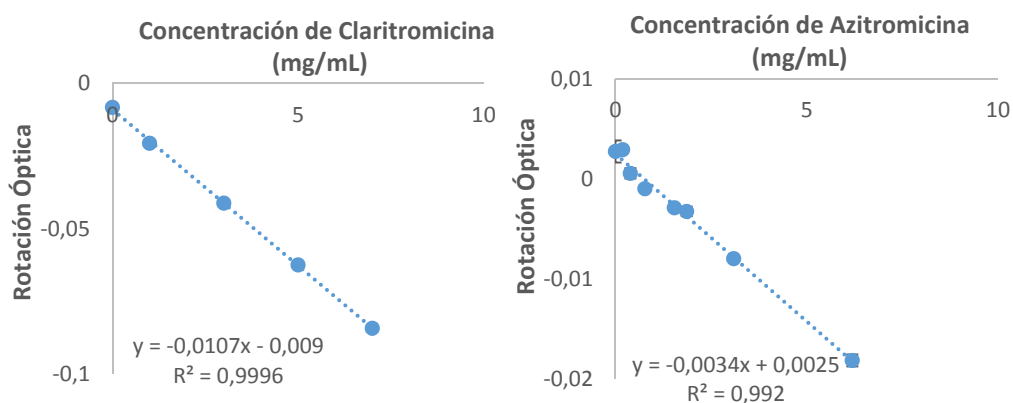
<sup>141</sup> Yan Liu, Xia Lin and Xing Tang, "Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009; 35(7): 887–896

<sup>142</sup> Lyle M. Bowman, Erwin Si, Joseph Pang, Roy Archibald, and Mitchell Friedlaender "Development of a topical Polymeric Mucodhesive Ocular Delivery System for Azithromycin" *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, Vol 25, number 2, 2009.

salinas.<sup>143</sup> Este medio ha demostrado ser eficaz, debido a que la liberación se produce en niveles pH que resultan cómodos para el ojo y la piel humana.

Al igual que en caso anterior, se prepara una serie de disoluciones de concentración conocida de Claritromicina y Azitromicina en una mezcla NaCl:Acetona con el fin de obtener una recta de calibrado.

Como vamos a utilizar 70 mg de **GC<sub>46</sub>** donde hay aproximadamente 35 mg de Claritromicina (32 mg de Azitromicina en caso de emplear 70 mg de **GA<sub>36</sub>**), partimos de ésta cantidad (en torno a 35 mg en 1 mL de NaCl + 3 mL de acetona<sup>144</sup>), que será la máxima en el caso en que se libere todo de una vez, y la vamos disminuyendo de modo que obtenemos varias disoluciones de concentraciones conocidas a las que medimos la rotación óptica.



**Figura 3.5.4- 1.** Rectas de calibrado: variación de la rotación óptica de la Claritromicina (izquierda) y Azitromicina (derecha) en función de su concentración en un medio NaCl:Acetona

<sup>143</sup> Margareth R. C. Marques, Raimar Loebenberg, and May Almukainzi "Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing" *Dissolution Technologies*, August 2011

<sup>144</sup> Mínima cantidad necesaria para su completa disolución.

En esta ocasión, y debido a los bajos valores de rotación óptica que presentan las disoluciones de Azitromicina, se llevan a cabo medidas de un número mayor de éstas, y a concentraciones más bajas con el fin de obtener resultados más fiables.

Las rectas de calibrado presentan unos valores de  $r^2$  más que razonables, al igual que en el caso de las obtenidas con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Los límites de detección calculados a partir de estos datos son de 0.13 mg/mL para la Claritromicina y 0.97 mg/mL para la Azitromicina. Los límites de cuantificación son 0.43 y 3.2 mg/mL para la Claritromicina y la Azitromicina respectivamente<sup>145</sup>.

El procedimiento a seguir es el mismo que para el caso anterior. En varios tubos de centrifuga, se suspenden 70 mg de material intercalado con Claritromicina (**GC<sub>46</sub>**) en 1 mL de acetona. Sobre ello se adiciona el volumen necesario de una disolución de cloruro sódico acorde con los cálculos previos de equivalentes respecto a la macrólida que queremos adicionar. Las suspensiones se llevan a 4 mL con acetona y se mantienen a temperatura ambiente durante un tiempo determinado (15 minutos, 1h, 4h y 24h). Pasado este tiempo, se centrifugan para separar el material resultante de la disolución.

Ésta última se lleva a 4 mL (en caso necesario) y se analiza en el polarímetro para obtener el dato de rotación óptica a partir del cual, y con la recta de calibrado, se obtiene la cantidad del antibiótico liberado. Por otro lado, el material se seca a 100°C durante 24 horas y se acondiciona durante 48h en un desecador equipado con  $\text{BaCl}_2$ . Tras esto, se analiza por análisis elemental y difracción de RX.

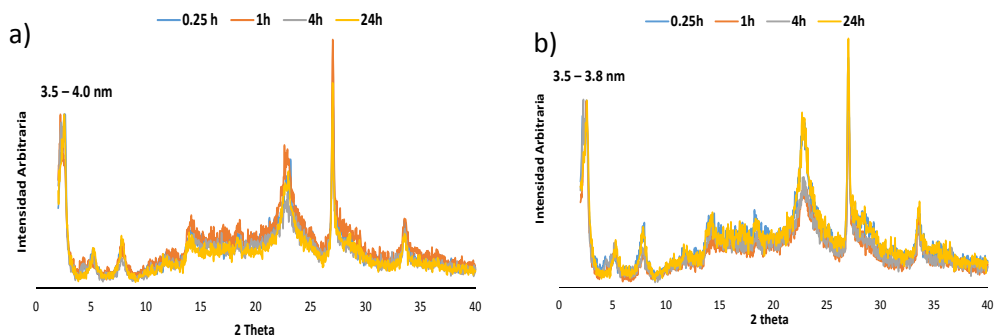
---

<sup>145</sup> Calculados a partir de la desviación estándar del blanco ( $\text{SD } n=10$ ), el límite de detección es  $X_{\text{LD}} = 3 \cdot \text{SD}/a$  y el límite de cuantificación  $X_{\text{LC}} = 10 \cdot \text{SD}/a$ . Siendo  $a$  la pendiente de la recta.

**Tabla 3.5.4- 1. Claritromicina**

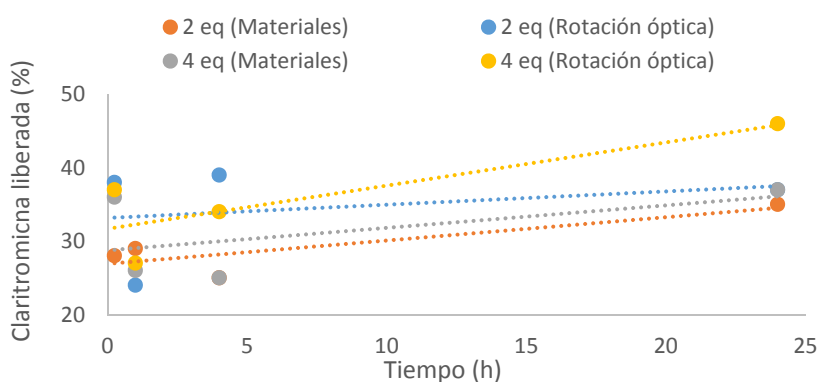
Tiempo h	Equivalentes de NaCl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha^2$	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)	Análisis elemental <sup>5</sup>			Fórmula molecular <sup>6</sup>  m	Distancia interlaminar <sup>7</sup> nm	Cantidad liberada <sup>8</sup> mg (%)
				%C (calc)	%H (calc)	%N (calc)			
<b>0.0</b>		-0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	30.9 (31.1)	5.4 (5.4)	1.0 (1.0)	0.42	3.8	0.0 (0)
<b>0.25</b>		-0.029	14.2 (38)	23.4 (23.4)	4.4 (4.3)	1.0 (0.7)	0.26	3.5	10.4 (28)
<b>1.0</b>	2.0	-0.015	9.0 (24)	22.9 (22.9)	4.3 (4.2)	0.9 (0.7)	0.25	4.0	10.8 (29)
<b>4.0</b>		-0.030	14.6 (39)	24.4 (24.5)	4.5 (4.4)	1.0 (0.8)	0.28	3.5	9.3 (25)
<b>24.0</b>		-0.028	13.8 (37)	21.0 (20.9)	4.1 (4.0)	0.9 (0.7)	0.22	3.5	13.0 (35)
<b>0.0</b>		-0.001 <sup>3</sup>	0.0 (0)	30.9 (31.1)	5.4 (5.4)	1.0 (1.0)	0.42	3.8	0.0 (0)
<b>0.25</b>		-0.028	13.8 (37)	22.1 (22.3)	4.0 (4.1)	0.8 (0.7)	0.24	3.5	11.9 (32)
<b>1.0</b>	4.0	-0.018	10.1(27)	23.8 (23.9)	4.4 (4.3)	1.0 (0.8)	0.27	3.5	10.1 (27)
<b>4.0</b>		-0.025	12.7 (34)	23.9 (23.9)	4.5 (4.3)	1.0 (0.8)	0.27	3.8	9.7 (26)
<b>24.0</b>		-0.037	17.2(46)	20.4 (20.4)	4.0 (3.9)	0.8 (0.6)	0.21	3.4	13.8 (37)

<sup>1</sup> Protocolo 1 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>3</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NaCl durante 24 h. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>5</sup> Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>6</sup>  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_{1.5}\text{Na}_{0.5}\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_m(\text{H}_2\text{O})$ . <sup>7</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>8</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).



**Figura 3.5.4- 2.** Difracción de RX de los materiales resultantes tras la liberación de Claritromicina a) con 2 equivalentes y b) con 4 equivalentes de NaCl.

La Tabla 3.5.4- 1 y la Figura 3.5.4- 2 muestran unos resultados de distancia interlamilar que son independientes de la cantidad de NaCl empleada y del tiempo de reacción. Las distancias obtenidas no descienden en ningún caso de 3.4 nm lo que significa que sigue existiendo una doble capa de antibiótico, aunque sí se ha producido cierta liberación según los análisis elementales. Las medidas de rotación óptica muestran el mismo perfil de liberación errático, independiente del tiempo y de la cantidad de sal.



**Figura 3.5.4- 3.** Perfiles de liberación en materiales y disoluciones de Claritromicina a partir de **GC<sub>46</sub>** mediante el empleo de 2 y 4 equivalentes de NaCl.

La figura nos muestra que no existe un perfil lógico de liberación en este medio. La liberación al cabo de 24 horas llega al 45% en el mejor de los casos y en los primeros 15 minutos de reacción, más del 50% de ésta cantidad ha sido liberada. Esto sugiere una rápida difusión del  $\text{Na}^+$  por la región interlaminar que es independiente de la concentración salina.

Un material intercalado con un 40% de Claritromicina presenta un pH en torno a 8.5. La adición de NaCl modifica este pH muy ligeramente por lo que los iones  $\text{Na}^+$  interaccionaran con los ácidos de la lámina que se encuentren como fosfatos y que no estén interaccionando estrechamente con la Claritromicina, ya que el impedimento estérico puede estar repercutiendo en la sustitución del antibiótico por iones sodio. Es muy posible que la concentración salina y de antibiótico en el medio inhiba la salida/disolución del antibiótico que queda en el material. El estudio de liberación de Azitromicina en estas condiciones no se lleva a cabo a la vista del resultado obtenido con la Claritromicina.

Nos planteamos un segundo método de estudio de perfil de liberación. Teniendo en cuenta la buena respuesta obtenida mediante las medidas de rotación óptica, la rapidez y fiabilidad, el estudio de los materiales se vuelve prescindible. Como hemos comentado anteriormente, la posibilidad de realizar las medidas nosotros mismos, sin dependencia de laboratorios ajenos, no solo es una ventaja económica, sino que supone una disminución de tiempo muy importante, ya que los análisis de las aguas de reacción se pueden llevar a cabo en los 20-30 minutos tras el término de la reacción, mientras que los materiales resultantes necesitan tratamiento previo de secado y acondicionado y su posterior análisis, lo que supone como mínimo 4 días.

Por otro lado se puede considerar que un experimento de liberación *in vitro* más parecido a procesos biológicos, será aquel en el que el medicamento desaparezca del plasma con el tiempo, ya que se supone que será consumido/absorbido. Esto probablemente mejorará el proceso de difusión y



evitará posibles equilibrios. Por tanto, llevamos a cabo el segundo método de liberación *in vitro* de Azitromicina y Claritromicina, más parecido a un proceso biológico real.

#### 3.5.5.-Segundo método de liberación: empleo de $\text{NH}_4\text{Cl}$

Para comprobar que este segundo protocolo funciona correctamente, y para poder hacer una comparación fiable entre macrólidas y sales empleadas, volvemos a utilizar  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{NaCl}$  con cada una de las macrólidas.

##### Procedimiento general:

En un tubo de centrífuga se suspenden 150 mg de un material intercalado con Claritromicina (GC) o Azitromicina (GA) en 8 mL de Acetona. Sobre ello se adicionan 4 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  que contiene los equivalentes necesarios con respecto a la macrólida que queremos adicionar. La suspensión se mantiene agitando a temperatura ambiente durante el tiempo requerido, por ejemplo, 15 minutos, y pasado este tiempo se renueva la disolución. Para ello se centrifuga y se separa el sólido del líquido. Sobre el material se vuelve a añadir la mezcla anterior de acetona:  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y las aguas de reacción se analizan en el polarímetro para obtener la cantidad de macrólida liberada a ese tiempo. Esto se repite pasada 1h, 4h y 24 h de modo que obtenemos datos de liberación a esos tiempos.

##### 3.5.5.1.- Claritromicina.

El estudio se lleva a cabo a partir del material **GC<sub>46</sub>** que contiene 54 mg de antibiótico por cada 100 mg. Se adicionan 1.0, 0.5 y 0.25 equivalentes de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se estudian los perfiles de liberación.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

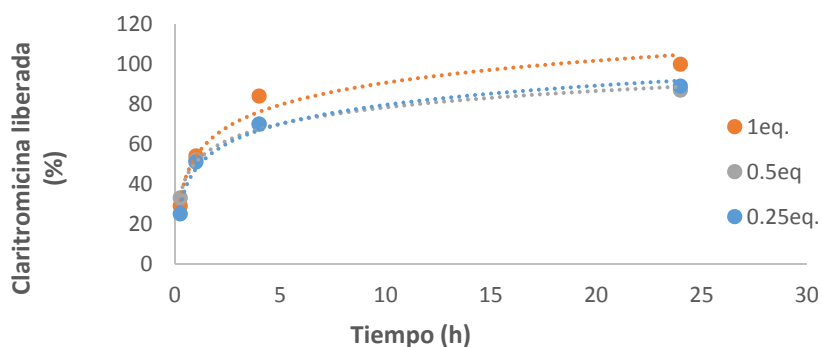
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: LIBERACIÓN

**Tabla 3.5.5- 1. Claritromicina**

Tiempo (h)	Equivalentes de NH <sub>4</sub> Cl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha$ <sup>2</sup>	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	1.0	-0.021	23.6	23.6	29
1.0		-0.018	20.6	44.2	54
4.0		-0.021	23.6	67.8	84
24.0		-0.011	13.5	81.3	100
0.25	0.5	-0.024	26.6	26.6	33
1.0		-0.013	15.5	42.1	52
4.0		-0.012	14.5	56.7	70
24.0		-0.011	13.5	70.2	87
0.25	0.25	-0.018	20.6	20.6	25
1.0		-0.018	20.6	41.1	51
4.0		-0.013	15.3	56.7	70
24.0		-0.013	15.3	72.2	89

<sup>1</sup> Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido.

<sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.46}(H_2O)$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior. <sup>5</sup> resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición.



**Figura 3.5.5- 1.** Perfiles de liberación de Claritromicina de **GC<sub>46</sub>** por la adición de diferentes cantidades de NH<sub>4</sub>Cl

Como muestran los resultados resumidos en la tabla y en la Figura 3.5.5- 1, la masa de Claritromicina liberada del material aumenta en función del tiempo y en menor medida, en función de la concentración de sal empleada.

En esta figura podemos observar de nuevo patrones de liberación que indican una mayor velocidad durante las primeras horas y una mayor lentitud al final, y que tienen la forma característica de los procesos de liberación controlada. En esta ocasión, se llega a una liberación prácticamente completa (90%) con el empleo de 0.25 y 0.5 equivalentes y del 100% con el empleo de 1 equivalente. El 50% de esta liberación se produce en el transcurso de la primera hora de reacción en todos los casos.

### 3.5.5.2.- Azitromicina

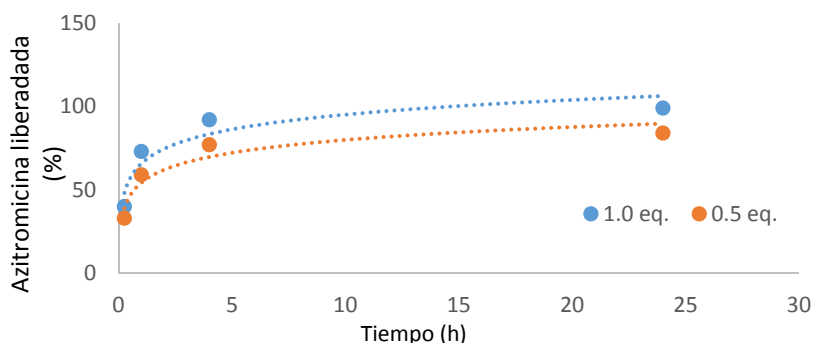
El material intercalado con Azitromicina empleado para este ensayo es **GA<sub>43</sub>** con 51.7 mg de antibiótico por cada 100 mg de material. En la Tabla 3.5.5- 2 se muestran los resultados de liberación obtenidos.

Tabla 3.5.5- 2. Azitromicina					
Tiempo (h)	Equivalentes de NH <sub>4</sub> Cl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica α <sup>2</sup>	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	1.0	-0.009	31.1	31.1	40
1.0		-0.007	25.4	56.6	73
4.0		-0.003	14.0	70.6	92
24.0		0	5.4	76.0	99
0.25	0.5	-0.007	25.4	25.4	33
1.0		-0.005	19.7	45.1	59
4.0		-0.003	14.0	59.1	77
24.0		0	5.4	64.6	84

<sup>1</sup> Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. ).

<sup>3</sup>Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>0.43</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> que contiene 77.5 mg de Azitromicina en su interior.

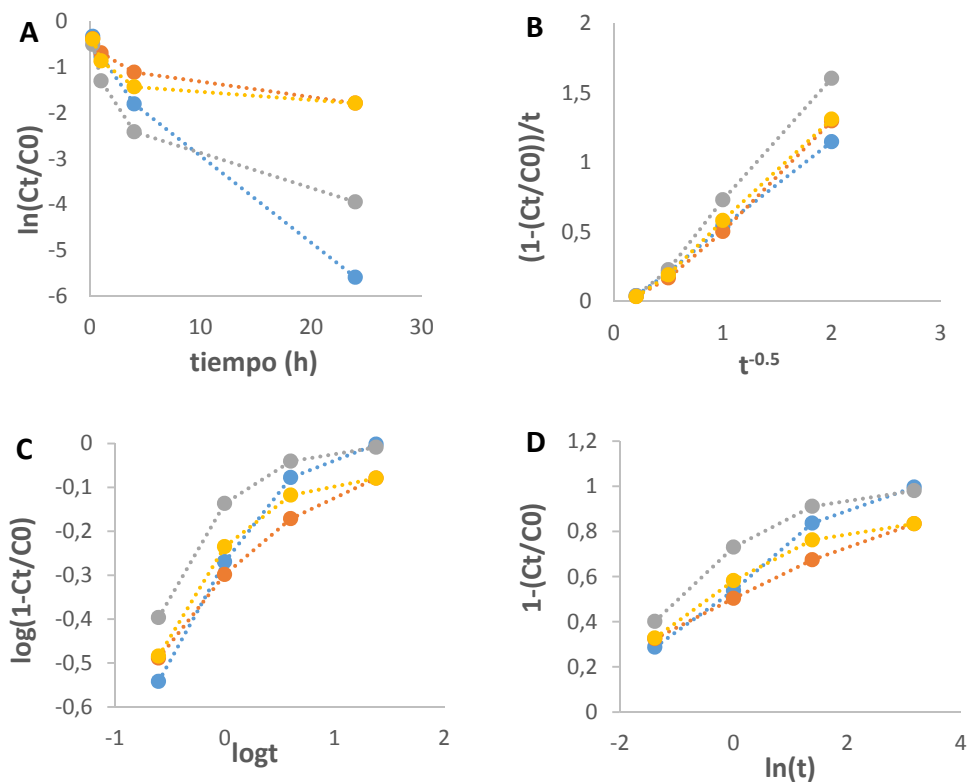
<sup>5</sup> Resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición.



**Figura 3.5.5- 2.** Perfiles de liberación de Azitromicina de **GA<sub>43</sub>** por la adición de diferentes cantidades de  $\text{NH}_4\text{Cl}$

Según nos muestran tanto la Tabla 3.5.5- 2 como la Figura 3.5.5- 2, la liberación al cabo de 24 h es de la totalidad de la Azitromicina en el caso de emplear un equivalente, mientras que con 0.5 equivalentes, se libera un 85% de antibiótico en el mismo tiempo. Esto sugiere que en estos materiales la dependencia entre la cantidad liberada y la cantidad de sal empleada es algo mayor que para el caso de la Claritromicina.

El 50% de la liberación máxima se produce entre los primeros 15 y 60 minutos de reacción. Esto indica, como en casos anteriores que se produce una salida más acelerada inicialmente que se ralentiza con el paso del tiempo. Para entender cuál es el mecanismo principal de estas liberaciones, ajustamos los datos a las ecuaciones cinéticas comentadas anteriormente (ver texto). El ajuste de los datos obtenidos mediante los modelos se representa en la Figura 3.5.5- 3 y los valores de las constantes y de  $r^2$  en la Tabla 3.5.5- 3.



**Figura 3.5-3.** Representación de las ecuaciones de: (A) Cinética de primer Orden, (B) Modelo de difusión parabólica, (C) Modelo modificado de Freundlich y (D) Modelo de Elovich para la liberación con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  de Claritromicina (1 eq. azul y 0.5eq. naranja) y Azitromicina (1eq. gris y 0.5eq. amarillo)

Tabla 3.5.5- 3				
Ecuación NH <sub>4</sub> Cl	GC <sub>46</sub>		GA <sub>43</sub>	
	1eq	0.5eq	1eq	0.5eq
<b>A. Primer Orden <math>\ln(C_t/C_0) = -K_d t</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.211	0.050	0.121	0.044
<b>r<sup>2</sup></b>	0.986	0.866	0.838	0.658
<b>B. Difusión parabólica <math>(1 - C_t/C_0)/t = k_d t^{-0.5} + a</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.620	0.717	0.887	0.722
<b>a</b>	-0.090	-0.163	-0.170	-0.139
<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.999</b>	<b>0.993</b>	<b>0.998</b>	<b>0.998</b>
<b>C. Modelo modificado de Freundlich <math>\log(1 - C_t/C_0) = \log(k_d) + a \log(t)</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.483	0.469	0.616	0.503
<b>a</b>	0.271	0.204	0.187	0.199
<b>r<sup>2</sup></b>	0.911	0.952	0.814	0.898
<b>D. Modelo de Elovich <math>1 - C_t/C_0 = a \ln(t) + b</math></b>				
<b>a</b>	0.159	0.495	0.124	0.110
<b>b</b>	0.538	0.112	0.657	0.539
<b>r<sup>2</sup></b>	0.969	<b>0.992</b>	0.880	0.912

En la Tabla 3.5.5- 3 podemos ver los valores de coeficientes de correlación  $r^2$  obtenidos por el ajuste a cada uno de los modelos cinéticos indicados. Hemos marcado en negrita aquellos valores mayores de 0.99 que constituyen el mejor ajuste.

De todos los modelos, el que nos ofrece mejores datos de correlación para todos los casos es el modelo de difusión parabólica. Esto indica que el proceso de liberación tiene una velocidad que está controlada por el proceso de difusión<sup>146</sup>. La constante de difusión ( $K_d$ ) en el caso de emplear 1 equivalente, vuelve ser mayor para la Azitromicina (0.89 frente a 0.62 de la Claritromicina). Esto no ocurre si utilizamos 0.5 equivalentes de NH<sub>4</sub>Cl con los que obtenemos unas constantes de aproximadamente 0.72 para los dos antibióticos. Esto sugiere que existe una

<sup>146</sup> Donald L. Sparks "Kinetics and Mechanisms of chemical reactions at the soil mineral/water interface" *Soul physical chemistry*, second edition.

relación clara entre la concentración de amonio en el medio de reacción y su interacción con la molécula de Azitromicina. El aumento de la concentración de  $\text{NH}_4^+$  provoca una disminución del pH del medio, esto a su vez provoca un aumento de la cantidad de macrólida protonada (cargada positivamente), un aumento en la  $K_d$  de la Azitromicina y por consiguiente una salida más rápida de ésta, provocada por una difusión facilitada por la repulsión de cargas entre los ácidos de la región interlaminar y la macrólida como se mostraba en la Figura 3.5.3- 9.

#### 3.5.6.-Segundo método de liberación: empleo de NaCl

Llevamos a cabo el mismo procedimiento de liberación *in vitro* con NaCl. En un tubo de centrífuga se suspenden 150 mg de un material intercalado con Claritromicina (GC) o Azitromicina (GA) en 8 mL de Acetona. Sobre ello se adicionan 4 mL de una disolución de NaCl que contienen los equivalentes con respecto a la macrólida que queremos adicionar. La suspensión se mantiene agitando a temperatura ambiente durante el tiempo requerido y pasado este tiempo se renueva la disolución. Para ello se centrifuga y se separa el sólido del líquido. Sobre el material se vuelve a añadir la mezcla anterior de acetona: NaCl y las aguas de reacción se analizan en el polarímetro para obtener la cantidad de macrólida liberada a ese tiempo. Esto se repite pasada 1h, 4h y 24 h de modo que obtenemos datos de liberación a esos tiempos.

En las Tabla 3.5.6- 1 y 2 se muestran los resultados obtenidos a partir de los valores de rotación óptica medidos en las disoluciones a partir de la reacción del material intercalado con Claritromicina **GC<sub>46</sub>** y otro con Azitromicina **GA<sub>43</sub>** que contienen en su interior 54 mg y 52 mg por cada 100 mg de sólido respectivamente. Los perfiles de liberación obtenidos se representan en la Figura 3.5.6- 1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN: LIBERACIÓN

**Tabla 3.5.6- 1. Claritromicina**

Tiempo (h)	Equivalentes de NaCl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha^2$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	1.0	-0.025	26.9	26.9	33
1.0		-0.012	12.3	39.2	48
4.0		-0.009	9.0	48.2	60
24.0		-0.007	6.7	54.9	68
0.25	2.0	-0.033	35.9	35.9	44
1.0		-0.006	5.6	41.5	51
4.0		-0.008	7.8	49.3	61
24.0		-0.005	4.5	53.8	67

<sup>1</sup>Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido.

<sup>3</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

<sup>5</sup>Resultado de la suma de masa de Claritromicina liberada en cada adición.

**Tabla 3.5.6- 2. Azitromicina**

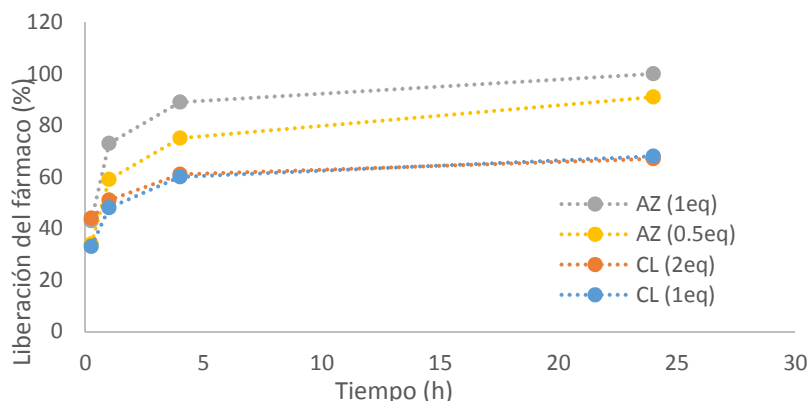
Tiempo (h)	Equivalentes de NaCl añadidos <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha^2$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	1.0	-0.007	33.5	33.5	43
1.0		-0.004	22.9	56.5	73
4.0		-0.001	12.3	68.8	89
24.0		0.000	8.8	77.6	100
0.25	0.5	-0.005	26.5	26.5	34
1.0		-0.003	19.4	45.9	59
4.0		-0.001	12.3	58.2	75
24.0		-0.001	12.3	70.6	91

<sup>1</sup>Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido.

<sup>3</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.43}(\text{H}_2\text{O})_2$  que contiene 77.5 mg de Azitromicina en su interior.

<sup>5</sup>Resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición.



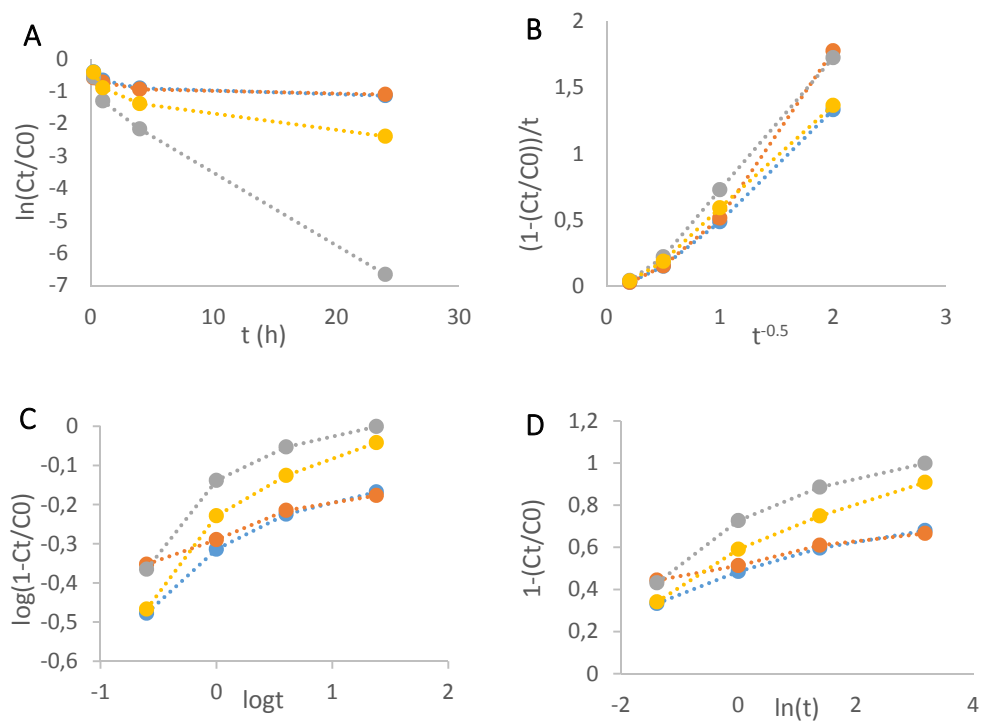


**Figura 3.5.6- 1.** Perfiles de liberación de los materiales **GC<sub>46</sub>** y de **GA<sub>43</sub>** con diferentes cantidades de NaCl.

A la vista de las tablas y la Figura 3.5.6- 1, existen claras diferencias de liberación entre las dos macrólidas. La liberación de Claritromicina del material **GC<sub>46</sub>** al cabo de 24 horas de contacto llega a ser cercana al 70% y este porcentaje es independiente de la cantidad de NaCl en el medio (1 o 2 equivalentes). El 50% de ésta liberación se produce en los primeros 15 minutos de reacción, presentando un perfil típico de la liberación controlada por difusión.

Por otro lado, la Azitromicina se libera del material **GA<sub>43</sub>** casi por completo (90-100%) al cabo de 24 horas, incluso empleando la mitad de NaCl, lo que indica que esta liberación se produce con independencia de la cantidad de sal del medio. La mitad de esta liberación se produce durante la primera hora de reacción.

Los ajustes de los datos a las cuatro ecuaciones cinéticas mencionadas anteriormente (primer orden, difusión parabólica, Freundlich y Elovich) se representan en la Figura 3.5.6- 2 y los valores de las constantes de difusión y coeficientes de correlación se muestran en la Tabla 3.5.6- 3.



**Figura 3.5.6- 2.** Representación para la liberación con NaCl de Azitromicina (0.5 eq. amarillo y 1eq. gris) y Claritromicina (1eq. azul y 2eq. naranja) de las ecuaciones de (A) Cinética de primer Orden, (B) Modelo de difusión parabólica, (C) Modelo modificado de Freundlich y (D) Modelo de Elovich

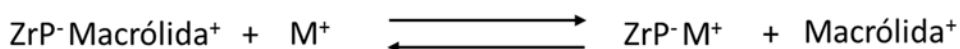
Tabla 3.5.6- 3				
Ecuación NaCl	GC <sub>46</sub>		GA <sub>43</sub>	
	1eq	2eq	0.5eq	1eq
<b>A. Primer Orden <math>\ln(C_t/C_0) = -K_d t</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.023	0.017	0.071	0.242
<b>r<sup>2</sup></b>	0.704	0.718	0.882	<b>0.988</b>
<b>B. Difusión parabólica <math>(1 - C_t/C_0)/t = k_d t^{-0.5} + a</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.742	1.000	0.753	0.957
<b>a</b>	-0.0189	-0.308	-0.152	-0.208
<b>r<sup>2</sup></b>	<b>0.989</b>	<b>0.970</b>	<b>0.997</b>	<b>0.996</b>
<b>C. Modelo modificado de Freundlich <math>\log(1 - C_t/C_0) = \log(k_d) + a \log(t)</math></b>				
<b>K<sub>d</sub></b>	0.448	0.513	0.617	0.631
<b>a</b>	0.153	0.091	0.207	0.176
<b>r<sup>2</sup></b>	0.918	0.966	0.907	0.860
<b>D. Modelo de Elovich <math>1 - C_t/C_0 = a \ln(t) + b</math></b>				
<b>a</b>	0.159	0.495	0.122	0.121
<b>b</b>	0.538	0.112	0.550	0.664
<b>r<sup>2</sup></b>	0.969	<b>0.992</b>	<b>0.971</b>	0.925

Una vez más, la cinética que más se ajusta los perfiles de liberación obtenidos es la de difusión parabólica, para los cuales los valores de  $r^2$  son mayores de 0.97. Esto significa que para todos los casos la liberación está controlada por un proceso de difusión. Unos ajustes mayores de 0.9 en los modelos cinéticos de Freundlich y Elovich indican una fuerte influencia de la difusión en el proceso. Los valores de las constantes de difusión obtenidas en el modelo parabólico son muy similares en todos los casos (entre 0.75 y 1) e independientes de la cantidad de NaCl y del antibiótico intercalado, las constantes obtenidas a partir del modelos de Freundlich presentan valores ligeramente mayores para la Azitromicina pero aun así sin grandes diferencias.

La Figura 3.5.6- 1 mostraba unos perfiles de liberación con mayor velocidad para la Azitromicina que para la Claritromicina y a la vista de los valores de las constantes de difusión obtenidas, no se debe a diferencias en la capacidad o

facilidad de difusión de éstas a través de la región interlaminar. Como se puede ver en la tabla, también existe un muy buen ajuste de la liberación de la Azitromicina del material **GA<sub>43</sub>** con el modelo cinético de primer orden, que describe fenómenos tanto de intercambio iónico como de desorción. El ajuste a este modelo nos ofrece una constante aparente de liberación mucho mayor para la Azitromicina que para la Claritromicina (0.2 frente a 0.02 con el empleo de 1 equivalente de NaCl), lo que podría explicar la diferencia en la velocidad de liberación obtenida experimentalmente.

El segundo protocolo de liberación *in vitro* presenta, en general, mayores constantes de difusión. En el caso del empleo de NaCl, la diferencia es más significativa, ya que los resultados obtenidos por el primer método de liberación, ni siquiera presentaban perfiles lógicos. Esto se puede explicar por una situación de inhibición por producto, es decir, que la cantidad liberada de micina inhibe la salida de la que aún está dentro. Esto no ocurre de manera tan acentuada con el empleo de NH<sub>4</sub>Cl, posiblemente porque éste tiene mayor afinidad por los fosfatos que el Na. Esto probablemente se debe a que, a parte de la interacción iónica, el NH<sub>4</sub><sup>+</sup> es capaz de establecer enlaces de hidrógeno con los fosfatos superficiales. Esto ralentiza la difusión, ya que se queda anclado con más fuerza a las láminas, y permite la liberación sin límite del antibiótico. En cambio, el Na<sup>+</sup> tiene la capacidad de entrar y salir rápidamente formando un equilibrio:



Si la especie formada entre el ion M<sup>+</sup> y la fase γ-ZrP es excepcionalmente estable, como sería el caso del ZrP-NH<sub>4</sub>, el equilibrio se desplazará hacia la derecha produciendo la liberación de la micina a una velocidad determinada (esto mismo ocurre si la concentración de micina liberada es retirada del medio). En el caso del Na<sup>+</sup>, esta especie es menos estable, por lo que el equilibrio no está desplazado, lo

que se traduce en un patrón de liberación muy diferente y poco realista. Por esta razón, en el segundo protocolo, donde se retira la micina del medio, no se produce el fenómeno de inhibición por producto.

### 3.5.7.-Fosfato de zirconio modificado

Una vez que se ha realizado el estudio de liberación de las macrólidas intercaladas en la fase gamma del fosfato de Zr, nos proponemos comprobar, si la modificación en las láminas de éste, deriva en una variación en los perfiles de liberación de los antibióticos.

Podríamos esperar, que con la mitad de las posiciones ácidas activas, la interacción con las láminas fuese menor, y por tanto la difusión del antibiótico fuese más rápida, lo que se traduciría en una liberación también más rápida. Esto nos permitiría controlar, de un modo adicional, la velocidad de liberación, ya que podríamos diseñar los materiales a nuestro antojo aumentando o disminuyendo el porcentaje de ácidos intercambiados.

El estudio se lleva a cabo a partir de los materiales **GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>** y **GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub>**, que contienen en su interior 47 mg/100 mg de material en el primero y 40 mg/100 mg de material en el segundo.

En un tubo de centrifuga se suspenden 150 mg de **GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>** o **GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub>** en 8 mL de Acetona. Sobre ello se adicionan 4 mL de una disolución de NaCl o NH<sub>4</sub>Cl que contienen 1.0 equivalente de la misma con respecto a la macrólida. La suspensión se mantiene agitando a temperatura ambiente durante el tiempo requerido y pasado este tiempo se renueva la disolución. Para ello se centrifuga y se separa el sólido del líquido. Las aguas de reacción se analizan en el polarímetro para obtener la cantidad de macrólida liberada a ese tiempo. Esto se repite a tiempo  $t = 0.25h$ , 1h, 4h y 24 h de modo que obtenemos datos de liberación a esos tiempos.

En las Tablas 3.5.7- 1 y 3.5.7- 2 se muestran los datos de rotación óptica medidos en las disoluciones y los resultados de la liberación calculados a partir de éstos.

**Tabla 3.5.7- 1. Claritromicina**

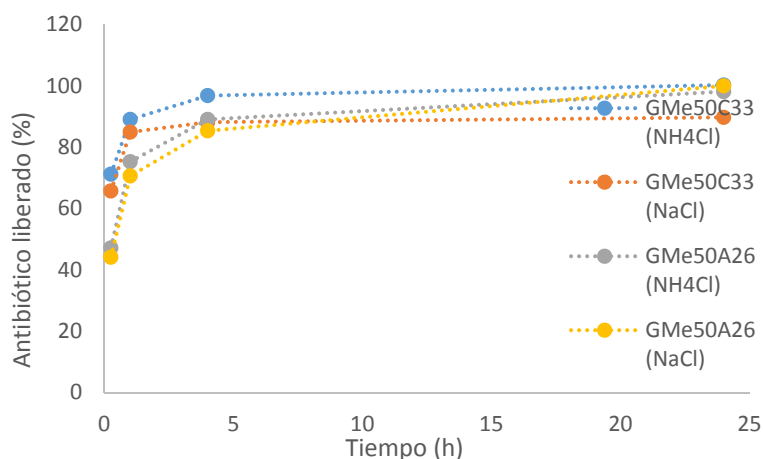
Tiempo (h)	Sal empleada <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha$ <sup>2</sup>	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	NH <sub>4</sub> Cl	-0.047	49.8	49.8	71
1.0		-0.010	12.5	62.3	89
4.0		-0.003	5.4	67.8	97
24.0		0.000	2.4	70.2	100
0.25	NaCl	-0.042	46.0	46.0	66
1.0		-0.013	13.4	59.4	85
4.0		-0.003	2.2	61.7	88
24.0		-0.002	1.1	62.8	90

<sup>1</sup> Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido.

<sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $Zr(PO_4)(H_2PO_4)_{0.5}(CH_5PO_3)_{0.5}(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.35}(H_2O)$  que contiene 70 mg de Claritromicina en su interior. <sup>5</sup> Resultado de la suma de masa de Claritromicina liberada en cada adición.

Tabla 3.5.7- 2. Azitromicina					
Tiempo (h)	Sal empleada <sup>1</sup>	Rotación óptica $\alpha^2$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada total (mg) <sup>5</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	NH <sub>4</sub> Cl	-0.008	28.3	28.3	47
1.0		-0.004	16.8	45.1	75
4.0		-0.001	8.3	53.4	89
24.0		0	5.4	58.8	98
0.25	NaCl	-0.005	26.5	26.5	44
1.0		-0.002	15.9	42.3	71
4.0		0	8.8	51.2	85
24.0		0	8.8	60.0	100

<sup>1</sup> Protocolo 2 (ver texto). <sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (ver texto). <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_5\text{PO}_3)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.26}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 60 mg de Azitromicina en su interior. <sup>5</sup> Resultado de la suma de la masa de Azitromicina liberada en cada adición.

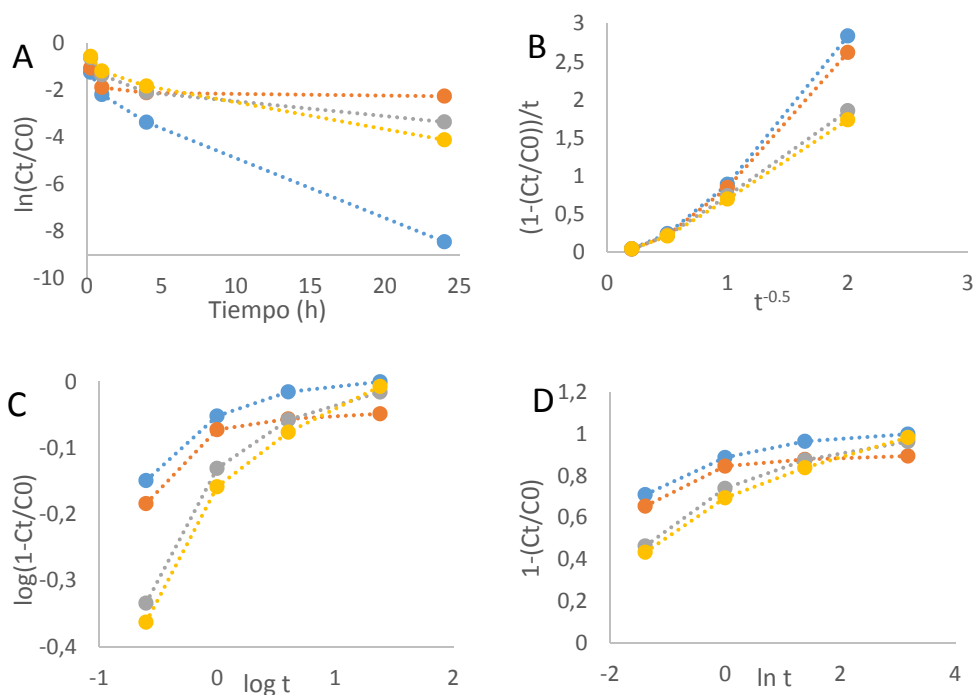


**Figura 3.5.7- 1.** Perfiles de liberación de Azitromicina y Claritromicina desde los materiales intercambiados **GMe<sub>50</sub>C<sub>33</sub>** y **GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub>** con NH<sub>4</sub>Cl (azul y gris) y con NaCl (naranja y amarillo).

La Figura 3.5.7-1 contiene los perfiles de liberación *in vitro* de Claritromicina y Azitromicina desde el material intercambiado con un 50% de ácidos

metilfosfónicos, en medio  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{NaCl}$ . Como muestra la figura, la Claritromicina presenta un perfil con una muy rápida liberación inicial (más del 65% en los primeros 15 minutos, sea cual fuere el tipo de sal empleado) seguida de una liberación mucho más lenta hasta su completa liberación al cabo de 24h. La Azitromicina presenta un perfil similar, ya que presenta una liberación rápida inicial seguida de una más lenta al final que también deriva en una liberación de la totalidad al cabo de 24h. En este caso, la liberación inicial no es tan pronunciada, ya que el 50% de la liberación total se produce en el transcurso de la primera hora.

Los ajustes de los datos experimentales a las cuatro ecuaciones cinéticas ya mencionadas (primer orden, difusión parabólica, Freundlich modificada y Elovich) se representan en la Figura 3.5.7-2 y los valores de las constantes de difusión y coeficientes de correlación se muestran en la Tabla 3.5.7-3.



**Figura 3.5.7- 2.** Representación de las ecuaciones de: (A) Cinética de primer Orden, (B) Modelo de difusión parabólica, (C) Modelo modificado de Freundlich y (C) Modelo de Elovich para la liberación de Claritromicina ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  Azul y  $\text{NaCl}$  naranja) y Azitromicina ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  gris y  $\text{NaCl}$  amarillo).



Tabla 3.5.7- 3				
Ecuación  Sal	GMe <sub>50</sub> C <sub>35</sub>		GMe <sub>50</sub> A <sub>26</sub>	
	NH <sub>4</sub> Cl	NaCl	NH <sub>4</sub> Cl	NaCl
A. Primer Orden ln(C <sub>t</sub> /C <sub>0</sub> ) = -K <sub>d</sub> t				
K <sub>d</sub>	0.283	0.029	0.095	0.134
r <sup>2</sup>	<b>0.981</b>	0.393	0.845	0.958
B. Difusión parabólica (1- C <sub>t</sub> /C <sub>0</sub> )/t = k <sub>d</sub> t <sup>-0.5</sup> + a				
K <sub>d</sub>	1.601	1.481	1.034	0.965
a	-0.481	-0.440	-0.244	-0.224
r <sup>2</sup>	<b>0.977</b>	<b>0.980</b>	<b>0.994</b>	<b>0.994</b>
C. Modelo modificado de Freundlich log(1- C <sub>t</sub> /C <sub>0</sub> ) = log(k <sub>d</sub> ) + alog(t)				
K <sub>d</sub>	0.834	0.773	0.650	0.615
a	0.072	0.062	0.153	0.107
r <sup>2</sup>	0.830	0.701	0.847	0.899
D. Modelo de Elovich 1- C <sub>t</sub> /C <sub>0</sub> = a ln(t) + b				
a	0.048	0.061	0.118	0.107
b	0.780	0.842	0.676	0.644
r <sup>2</sup>	0.857	0.720	0.906	0.958

En la tabla hemos marcado en negrita los coeficientes de correlación lineal que mejor se ajustan ( $r^2 > 0.97$ ). Una vez más, la cinética con la que obtenemos mejor ajuste es la que describe la difusión parabólica con coeficientes entre 0.977 y 0.994 en todos los casos. Este resultado confirma la importancia de la difusión a través de la superficie de la lámina en el control de la velocidad de liberación.

La Figura 3.5.7- 1 mostraba unos perfiles de liberación en los que existe una salida más rápida inicial, que se ralentiza al final. Esta mayor difusión inicial puede ser debida a la difusión inicial del antibiótico de la parte más externa de las láminas (menor camino recorrido por la región interlaminar), y la ralentización final de la

difusión, sería debida la salida desde la parte más interna de la partícula, lo que se traduciría en un mayor tiempo difundiendo a través de la región interlaminar<sup>147</sup>.

Adicionalmente, los coeficientes de velocidad de liberación ( $K_d$ ) obtenidos muestran una mayor facilidad de difusión para la molécula de Claritromicina ( $K_d = 1.5-1.6$  aprox.) que para la molécula de Azitromicina ( $K_d = 0.9-1$  aprox). Esto es contrario a lo que sucedía en los patrones de liberación de las macrólidas desde los materiales de la fase gamma nativa.

Para intentar entender este hecho, en la Tabla 3.5.7- 4 se resumen los valores de  $K_d$  obtenidos a partir del ajuste de difusión parabólica en las liberaciones de Claritromicina y Azitromicina desde la fase gamma nativa y modificada en los dos medios empleados bajo las mismas condiciones de concentración (1 equivalente de NaCl o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ).

**Tabla 3.5.7- 4. Ajuste de difusión parabólica  $(1 - C_t/C_0)/t = k_d t^{-0.5} + a$**

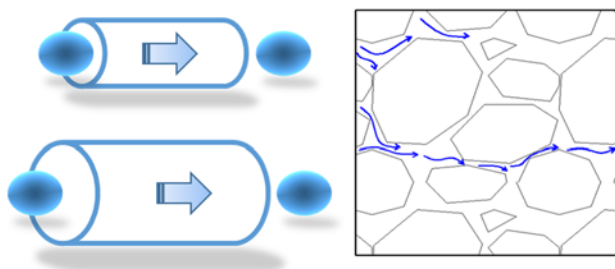
	<b>GC<sub>46</sub></b>	<b>GA<sub>43</sub></b>	<b>GMe<sub>50</sub>C<sub>33</sub></b>	<b>GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub></b>
<b><math>K_d</math> (<math>\text{NH}_4\text{Cl}</math>)</b>	0.620	0.887	1.601	1.034
<b><math>K_d</math> (NaCl)</b>	0.742	0.957	1.481	0.965

Los valores de  $K_d$  obtenidos nos muestran que en el caso de la Azitromicina, el proceso de difusión es independiente del tipo de medio empleado (bien sea NaCl o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y de la matriz inorgánica de la que partamos ( $\gamma$ -ZrP nativa o **GMe<sub>50</sub>**). Por otro lado, se hace patente la diferencia en los coeficientes de velocidad de liberación de la Claritromicina cuando se emplea como matriz inorgánica la fase gamma nativa o la fase gamma parcialmente intercambiada de fosfato de zirconio. Como se ha comentado anteriormente, el proceso de difusión depende de varios factores como el pH, el número de sitios activos de la región interlaminar, el

<sup>147</sup> Zi Gu, Anita C. Thomas, Zhi Ping Xu, Julie H. Campbell and Gao Qing (Max) Lu." **In Vitro Sustained Release of LMWH from MgAl-layered Double Hydroxide Nanohybrids**" *Chem. Mater.* **2008**, 20, 3715–3722.

tamaño de partícula o el empaquetamiento<sup>148</sup>. En el caso de la molécula de Claritromicina, los datos sugieren que varios de éstos pueden ser factores limitantes de la difusión.

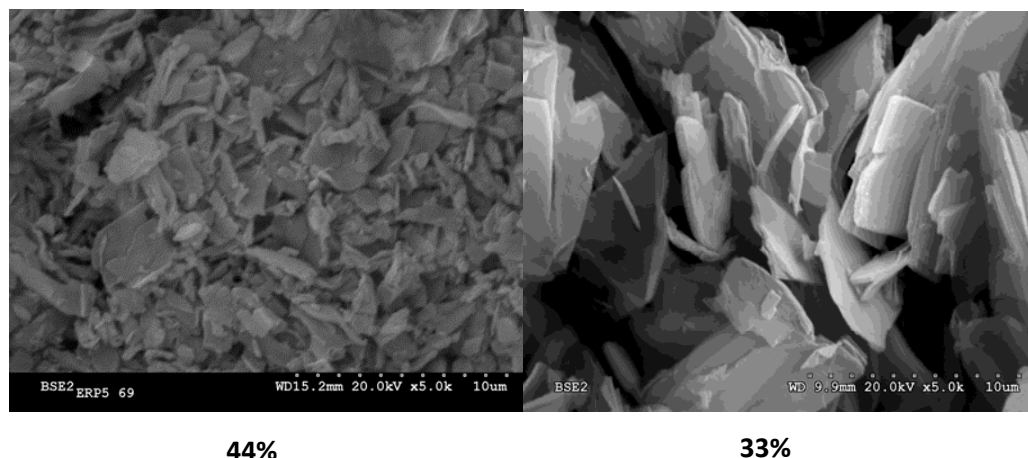
Como pudimos ver en el capítulo de intercalación, en el estudio de la porosidad de materiales intercalados con Claritromicina (GC) y Azitromicina (GA), el tamaño de poro en los materiales GC era mucho menor en general, incluso teníamos materiales mesoporosos (**GC<sub>16</sub>** y **GC<sub>44</sub>** con un tamaño de poro < 50 nm). Esto es un factor importante a la hora de explicar la mayor o menor facilidad con la que las moléculas pueden difundir por la región interlamilar (un poro de pequeño tamaño dificultará la difusión en mayor medida que un poro muy grande), Figura 3.5.7-3.



**Figura 3.5.7- 3.** Representación esquemática de dos posibles poros de diferentes tamaños, a través de los cuales difundiría el antibiótico.

Por otro lado, las imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB, Figura 3.5.7- 4), muestran un apelmazamiento mucho mayor y un tamaño de partícula mucho menor en un material con una intercalación alta (44%), que en un material con un menor número de moléculas intercaladas (33%).

<sup>148</sup> Jae-Hun Yang, Yang-Su Han, Man Park, Taeun Park, Seong-Ju Hwang and Jin-Ho Choy "New Inorganic-Based Drug Delivery System of Indole-3-Acetic Acid-Layered Metal Hydroxide Nanohybrids with Controlled Release Rate" *Chem. Mater.* **2007**, 19, 2679-2685



**Figura 3.5.7- 4.** Imágenes SEM de dos materiales intercalados con diferentes porcentajes de Claritromicina

Todo esto sugiere que un mayor tamaño de poro y de partícula producen las variaciones de  $K_d$  observadas experimentalmente y se traduce en una mayor velocidad de liberación de Claritromicina desde el material **GMe<sub>50</sub>C<sub>33</sub>**.

Gracias a los estudios realizados hasta el momento, hemos podido llevar la versatilidad de la fase gama un paso más allá, empleando la matriz inorgánica como reservorio de medicamentos y abriendo un nuevo campo de investigación en el desarrollo de dispositivos de liberación controlada. Aunque en los últimos años se ha investigado enormemente el uso de las fases  $\alpha$  y  $\theta$ -ZrP como reservorio de medicamentos, hormonas o proteínas<sup>149,150,151</sup>, la fase  $\gamma$ -ZrP, nos ofrece además, la posibilidad de modificar la región interlaminar con el fin de acelerar o ralentizar la velocidad de liberación casi a nuestro antojo. Por otro lado, la posibilidad de

<sup>149</sup> Anita Chaudhari, C.V. Kumar " Intercalation of proteins into  $\alpha$ -Zirconium phosphonates: tuning the binding affinities with phosphonate functions" *Microporous and Mesoporous Materials* 77 (2005) 175–187.

<sup>150</sup> Agustín Díaz, Amanda David, Riviam Perez, Millie L. Gonzalez, Adriana Baez, Stacey E. Wark, Paul Zhang, Abraham Clearfield, and Jorge L. Colon " Nanoencapsulation of Insulin into Zirconium Phosphate for Oral Delivery Applications" *Biomacromolecules* 2010, 11, 2465–2470.

<sup>151</sup> Agustín Díaz, Vipin Saxena, Julissa Gonzalez, Amanda David, Barbara Casañas, Carrie Carpenter, James D. Batteas, Jorge L. Colon, Abraham Clearfield and M. Delwar Hussain." Zirconium phosphate nano-platelets: a novel platform for drug delivery in cancer therapy" *Chem. Commun.*, 2012, 48, 1754–1756

emplear distintos tipos y/o concentración de sales también nos permitirá controlar el tiempo y velocidad de liberación en función de nuestras necesidades.

Los estudios con otros materiales modificados mediante intercambio (**GFOP**, **GGli..**) están en proceso de elaboración, así como la búsqueda y experimentación con nuevas sales de reemplazo, que se puedan utilizar como excipientes, como por ejemplo, la trietanol amina, que forma parte de multitud de productos cosméticos, o el trometamol (tris(hidroximetil)aminometano), que se utiliza como contraión en el caso de antibióticos como la fosfomicina trometamol.



## 4.-CONCLUSIONES

La principal virtud de este proyecto es su cualidad altamente multidisciplinar que nos ha permitido la preparación y caracterización de materiales órgano-inorgánicos y llevar a cabo metodología enfocada al estudio de éstas como posibles dispositivos, tanto de almacenamiento, como de liberación controlada de fármacos.

- I. Se han llevado a cabo estudios pormenorizados de la reacción de intercalación de aminas con Claritromicina y Azitromicina en la fase gamma de ZrP. Más concretamente, hemos conseguido controlar la cantidad de antibiótico incorporado al material desde 100 mg/g hasta más de 500 mg/g de éste. Además se ha conseguido mantener estos antibióticos en perfecto estado tras someterlos a altas condiciones de temperatura (en el proceso de secado) y humedad (en el proceso de acondicionado).
- II. Se ha establecido una metodología novedosa para obtener materiales intercalados mediante el empleo del horno microondas con el consiguiente ahorro económico y temporal. Gracias a esto, se ha conseguido la intercalación de Claritromicina en tan solo 3 minutos de reacción y de Azitromicina en 6 minutos con unos resultados idénticos a los obtenidos en las condiciones habituales de 15 horas. Incluso con la limitación de 200 mL por reacción de nuestro horno microondas, esto supondría una posible producción de 40 g de material por hora de trabajo.
- III. Los materiales intercalados con Claritromicina y Azitromicina se han caracterizado mediante el empleo de las técnicas analíticas

necesarias y las técnicas de simulación apropiadas para su elucidación estructural (Difracción de RX de polvo, RMN de sólidos, análisis elemental e hyperchem). Los análisis realizados de porosidad y microscopía electrónica de barrido nos han dado información adicional de gran utilidad a la hora de entender la disposición de ambos antibióticos entre las láminas.

- IV. Se ha llevado a cabo la modificación de las láminas de la fase gamma de ZrP con diferentes ácidos orgánicos mediante la reacción de intercambio topotáctico. Por primera vez, se ha empleado el horno microondas para llevar a cabo esta reacción de intercambio con el consiguiente ahorro de tiempo y energía. Además hemos podido ejercer un control sobre la cantidad de fosfatos intercambiados de forma que podremos diseñar el entorno de la región interlaminar según nuestras necesidades.
- V. Se han efectuado estudios de liberación *in vitro* de ambas macrólidas obteniendo así patrones de liberación de cada una de ellas en diferentes medios salinos. De este modo, hemos podido determinar que ambos antibióticos se liberan desde la fase gamma nativa y desde la fase gamma modificada siguiendo un patrón de liberación controlada por procesos de difusión. Para ello, hemos desarrollado un método de análisis de disoluciones fiable, rápido y sin apenas manipulación de muestra como la medida de la rotación óptica.

VI. Se ha demostrado que los materiales de ZrP tanto nativa como modificada pueden ser empleados no solo como un depósito de medicamentos para su almacenamiento seguro, sino también como un vector de administración de fármacos. La velocidad de liberación de las moléculas huésped es eficazmente controlada mediante el ajuste de parámetros como, el tipo de matriz inorgánica



empleada ( $\gamma$ ZrP, GMe<sub>50</sub>..), el tipo de sal empleada (NaCl, NH<sub>4</sub>Cl) y la cantidad empleada de la misma.

#### 4.1.-Perspectivas de futuro

Los resultados obtenidos en la realización de esta tesis doctoral nos inducen a seguir trabajando en este proyecto proponiendo las siguientes actividades futuras:

- I. Preparación de materiales de fase gamma modificada con otros fosfonatos orgánicos de mayor o menor tamaño y/o grupos funcionales que varíen la reactividad de ésta.
- II. Intercalación de otros medicamentos con capacidad de dar la reacción de intercalación, bien sea mediante un grupo amino, o mediante intercambio iónico.
- III. Continuar los estudios de liberación *in vitro* de Claritromicina y Azitromicina desde los materiales de fase gamma modificada con diferentes ácidos orgánicos (GFOP, GPh, GGli.....).
- IV. Estudiar los patrones de liberación de ambas macrólidas desde los diversos materiales mediante el empleo de otras especies diferentes del NaCl o NH<sub>4</sub>Cl para aumentar el control sobre la velocidad de liberación de ambas.
- V. Llevar a cabo estudios de liberación *in vitro* en un medio bacteriano apropiado para determinar la efectividad del material frente a las infecciones en un entorno realista.



## PARTE EXPERIMENTAL



## 5.-PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1.-Materiales y métodos:

#### **Disolventes y reactivos**

La mayoría de los reactivos empleados, así como los productos iniciales son productos comerciales suministrados por Aldrich, Fluka o Acros.

Los derivados de la Eritromicina y la Fosfomicina han sido suministrados por la empresa Ercros Farmacia S.A, sin cuya colaboración esta tesis no habría sido posible.

#### **Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de MAS<sup>31</sup>P-RMN, CPMAS<sup>31</sup>P-RMN y CPMAS <sup>13</sup>C-RMN, se realizan en el equipo Bruker AV 400 WB, en el Servicio Interdepartamental de Investigación, (SIdI, UAM).

#### **Análisis Elemental**

Los análisis elementales se obtienen con un analizador LECO CHNS-932 en el SIdI, UAM. Los datos vienen expresados en tanto por ciento.

#### **Difracción de rayos X policristal.**

Los espectros de difracción de rayos X en polvo se realizan a temperatura ambiente en un intervalo de  $2\theta$  entre 2 y 40 en un difractómetro de polvo X'Pert PRO de Panalytical y Siemens D-5000 con radiación CuK $\alpha$  y filtro de Ni (40kV, 30mA) en el SIdI, UAM.

#### **Análisis termogravimétrico**

Los análisis termogravimétricos (TGA) se han realizado en un equipo TA instrument TGA Q 500 con una velocidad de calefacción de 5°C/min, argón o

nitrógeno como gas de purga y con crisoles de alúmina 70. Las curvas DTG se obtienen en el mismo equipo.

### **Microscopía electrónica de barrido**

Las imágenes obtenidas en el SIdI mediante la técnica de microscopía electrónica de barrido (SEM) se han llevado a cabo en un microscopio electrónico de barrido *Hitachi S-3000N*, acoplado a un analizador por energía dispersiva de Rayos X de Oxford Instruments, modelo INCAx-sight. La preparación de las muestras consiste en la deposición sobre un porta-muestras especial con una superficie de polímero adherente. Posteriormente se procede a la metalación de las muestras con Au para evitar su recalentamiento tras el bombardeo de electrones. La cantidad de muestra necesaria no excede los 10 mg y aunque la técnica no es destructiva, no se recupera el material debido a su metalación con oro.

### **Medidas de rotación óptica**

Las medidas de rotación óptica se han llevado a cabo en un polarímetro UNIPOL\_L1000, con un paso óptico de 1 cm. en disoluciones de Agua:acetona generalmente en proporción 1:4. En el caso de ser disoluciones procedentes de la centrifugación de un material, se deja reposar al menos 20 minutos para evitar la presencia de partículas en suspensión.

### **Medidas de porosidad y superficie específica**

Los valores de porosidad, área y superficie específica se han realizado en un equipo ASAP2020 de Micromeritics. Para ello los materiales se someten a un tratamiento previo de degaseo que consiste en calentar la muestra durante 15 horas a 100°C ejerciendo vacío sobre ella. Para el análisis de las isothermas se ha

utilizado el modelo matemático más ampliamente utilizado para materiales porosos, BET (Brunauer, Emmett y Teller).<sup>152</sup>

### **Centrifugación**

Los materiales obtenidos se han centrifugado en una centrífuga Hettich EBA 12 y EBA 21 entre 15 y 30 minutos y entre 4000 y 6000 rpm.

### **Infrarrojo**

Los análisis de infrarrojo se llevaron a cabo en un espectrómetro FTIR Bruker IFS66v, medidas de transmisión en un rango espectral de entre 550 y 7000  $\text{cm}^{-1}$ , 250 scans, resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  y apertura de 1.0 mm en pastilla de KBr (aproximadamente 100 mg de KBr por mg de muestra).

## **5.2.-Síntesis de $\gamma$ -Dihidrogenofosfato de Zirconio Dihidratado**

En un recipiente de teflón o polipropileno se disuelven 21.7 g (67.2 mmol) de  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  en 40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y se le añaden 13.8 mL (0.80 mol) de HF 50%. Se prepara una segunda disolución de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (410 g, 3.56 mol) en un litro de agua destilada caliente y se añade sobre la mezcla  $\text{ZrOCl}_2/\text{HF}$ . Se completa el volumen de la disolución hasta 1.8 l con agua destilada y se deja a 100°C durante tres días. Se centrifuga el sólido blanco obtenido y se lava 3 veces con 250 mL de agua destilada, manteniendo la suspensión en agitación durante 30 min cada vez.

El material resultante de la etapa anterior (aproximadamente 10 g), se suspende en dos litros de HCl 1 N y se mantiene en agitación durante 36 h. Transcurrido ese tiempo, se deja posar el sólido y se decanta la mayor parte del sobrenadante. El producto se separa por centrifugación y se suspende de nuevo en

---

<sup>152</sup> Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E., "Adsorption of gases in multimolecular layers" *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60, 309.

## PARTE EXPERIMENTAL

350 mL de HCl 0.01 N. Se mantiene en agitación 30 min y se centrifuga. Este proceso se repite dos veces más. El material resultante se seca en una estufa durante 48 h a 100°C. Tras este proceso se obtienen 10.4 g de  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)$ . El producto se acondiciona en un desecador con una disolución saturada de  $\text{BaCl}_2$ . Transcurridos tres días se obtienen 11.3 g (35.5 mmol) de  $\gamma$ -ZrP dihidratada.

Fórmula:  $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Difracción RX d (nm)		1.22
MAS $^{31}\text{P}$ -RMN $\delta$ (ppm)	$\text{PO}_4$	$\text{H}_2\text{PO}_4$
	-27.4	-14.8
CP-MAS $^{31}\text{P}$ -RMN $\delta$ (ppm)	$\text{PO}_4$	$\text{H}_2\text{PO}_4$
	-27.6	-14.2
TGA % pérdida de peso	25-550°C	550-900°C
	9.2	1.9

### Síntesis de $\gamma$ -ZrP [ $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)$ ] en Microondas, hidrólisis en condiciones normales

El procedimiento general de síntesis de la forma amónica de la fase gamma en el microondas se lleva a cabo disolviendo en un recipiente de teflón o polipropileno 0.217 g (0.672 mmol) de  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  en 0.40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y se le añaden 0.138 mL (0.0080 mol) de HF 50%. Se prepara una segunda disolución de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (4.10 g, 0.0356 mol) en 10 mL de agua destilada caliente y se añade sobre la mezcla  $\text{ZrOCl}_2/\text{HF}$ . Se completa el volumen de la disolución hasta 18 mL con agua destilada y se calienta 40 minutos a 180°C en el microondas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se centrifuga y se lava con agua 3 veces. Se obtienen casi 200 mg de forma amónica. Una vez obtenida la forma amónica de la fase gamma del fosfato de zirconio se hidroliza en condiciones normales. Para ello



se suspende el sólido en 20 mL de HCl 1N durante 36 h. Se centrifuga y se lava con 3.5 mL de HCl 0.01N. Este proceso se repite cuatro veces más.

#### **Síntesis de $\gamma$ -ZrP [ $\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)$ ] en Microondas, hidrólisis en el microondas.**

Se sigue el procedimiento general de preparación de forma amónica de la fase gamma de fosfato de zirconio en el microondas descrito anteriormente.

Se hidroliza con 20mL de HCl 1N durante 17 minutos a 90°C. Se centrifuga y se lava con 3.5 mL de HCl 0.01N 45 segundos a 70°C. Este proceso se repite cuatro veces más. Se seca en la estufa a 100°C 24 h y se acondiciona en un desecador con  $\text{BaCl}_2$  durante 3 días. Se obtienen 369.2 mg de  $\gamma$ -ZrP.

DRX (nm)	1.22		
	%C	%H	%N
<b>Análisis Elemental Exp.</b>	0.03	1.91	0.03
<b>Análisis Elemental Calc.</b>	0.00	1.89	0.00
<b>Fórmula molecular</b>	<b><math>\text{ZrPO}_4(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{O})_2</math></b>		

### 5.3.- Procedimiento general de intercalación de amina

#### **Método A**

Se suspende el  $\gamma$ -ZrP en una mezcla acetona:agua al 50% (normalmente 40 mL /100 mg de material de partida) y se exfolia a 80°C durante 30 minutos.

Pasado este tiempo se añade sobre la suspensión, una disolución de la macrólida en acetona (de forma que el porcentaje de acetona no supere el 75%). Esta suspensión se mantiene a 80°C durante 15 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar la mezcla y se centrifuga, el material resultante se lava dos veces con

acetona (25 mL por cada 100 mg de sólido cada vez) y se seca en la estufa a 100°C durante 15h. El sólido seco resultante se acondiciona en una atmósfera de BaCl<sub>2</sub> durante 48h, y se analiza por DRX policristal y análisis elemental.

### **Método A2**

Se suspende  $\gamma$ -ZrP en una mezcla agua:acetona 1:4 (25mL por cada 100 mg) en un tubo sellado y se exfolia a 80°C durante 30 min. Una vez pasado este tiempo, se deja enfriar y para mantener la exfoliación durante el tiempo de adición se deja en ultrasonido. Esta suspensión se añade sobre una disolución de la macrólida en la mezcla agua:acetona 1:4 preparada anteriormente y situada en un tubo sellado con agitación. La adición del  $\gamma$ -ZrP se lleva a cabo en un periodo de tiempo de al menos 6 horas. Una vez añadido todo el  $\gamma$ -ZrP, la mezcla se mantiene a 80°C durante 16 h. Una vez pasado este tiempo, se deja enfriar, se centrifuga y el sólido se lava dos veces con 25 mL de acetona por cada 100 mg de material centrifugando cada vez. Se deja secar en la estufa a 100°C durante una noche, se acondiciona al menos dos días en BaCl<sub>2</sub> y se analiza por análisis elemental y RX policristal.

### **Método B (microondas)**

Una suspensión de 100 mg de  $\gamma$ -ZrP y la cantidad deseada de macrólida, en 20 mL de agua:acetona 1:4 se somete a las condiciones de microondas de tiempo y temperatura necesarias. Una vez terminada la reacción, se centrifuga la mezcla para separar el líquido del sólido y éste se lava 2 veces con 10 mL de acetona cada vez. Tras esto se seca durante una noche en la estufa a 100°C, una vez seco, se acondiciona durante al menos 2 días en un desecador con una disolución saturada de BaCl<sub>2</sub> y se analiza por DRX y análisis elemental.

#### 5.4.-Procedimiento general de síntesis de fosfatos de zirconio modificados con fosfonatos orgánicos

##### **Método C**

Se suspende la fase  $\gamma$ -ZrP en una disolución de agua: acetona al 50% (10 mg/mL) y se calienta a 80°C durante 20 minutos hasta su completa exfoliación. Sobre esta suspensión se añade el ácido fosfónico disuelto en una disolución de agua: acetona 1:1. La mezcla se mantiene en agitación a 80°C durante 24 h. El sólido se centrifuga y se lava tres veces con la disolución de agua:acetona. Por último, el material se seca en una estufa a 100°C durante 24 h y se acondiciona durante 48-72 h en un desecador que contiene una disolución saturada de BaCl<sub>2</sub>.

##### **Método D (microondas)**

Se suspende la fase  $\gamma$ -ZrP en una disolución de agua: acetona al 50% (10 mL) y se calienta a 80°C durante 20 minutos hasta su completa exfoliación. Sobre esta suspensión se añade el ácido fosfónico disuelto en una disolución de agua: acetona 1:1 (10 mL) La mezcla se somete a condiciones de microondas de 160°C durante 40 minutos. El sólido resultante se centrifuga y se lava tres veces con una disolución de agua:acetona. Por último, el material se seca en una estufa a 100°C durante 24 h y se acondiciona durante 48-72 h en un desecador que contiene una disolución saturada de BaCl<sub>2</sub>.

### Síntesis de materiales de $\gamma$ -ZrP intercalados con Claritromicina, (Método A).

#### Síntesis de GC<sub>5</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 24.3 mg. de Claritromicina (0.03 mmoles, 0.1 eq). Obtenemos 94.7 mg de sólido color rosáceo.

DRX		2.34 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	Exp.	7.1	2.4	0.5
	Cal.	6.8	2.2	0.2
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.05}(\text{H}_2\text{O})$		

#### Síntesis de GC<sub>11</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 48.6 mg. de Claritromicina (0.06 mmoles, 0.2 eq). Obtenemos 100.1 mg de sólido color rosáceo.

DRX		2.93 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	12.8	3.1	0.6
	Cal.	13.0	3.1	0.40
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.11}(\text{H}_2\text{O})$		
T <sup>a</sup> (°C)	25-120	120-500	500-1000	
TGA Pérdida de peso (%)	6.7	14.8	6.2	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H	
δ (ppm)(I)	-27.06 (100)	-14.63 (100)	-	

**Síntesis de GC<sub>21</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 89.75 mg de Claritromicina, (0.12 mmoles, 0.4 eq). Obtenemos 90.5 mg de sólido color beige.

DRX		3.00 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	21.0	4.1	0.9
	Cal.	20.9	4.1	0.7
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.21}(\text{H}_2\text{O})$		
T <sub>a</sub> (°C)		25-120	120-650	500-1000
TGA Pérdida de peso (%)		3.0	25.6	4.5

**Síntesis de GC<sub>31</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 112.2 mg de Claritromicina, (0.15 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 150 mg de sólido color blanco.

DRX		3.42 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.4	4.8	1.1
	Cal.	26.5	4.8	0.8
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.31}(\text{H}_2\text{O})$		

### Síntesis de GC<sub>32</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 134.6 mg de Claritromicina, (0.18 mmoles, 0.6 eq). Obtenemos 135.1 mg de sólido color blanco.

DRX		3.47 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	27.1	4.9	1.2
	Cal.	27.0	4.9	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.32}(\text{H}_2\text{O})$		
T <sup>a</sup> (°C)		25-120	120-500	500-1000
TGA Pérdida de peso (%)		4.3	27.4	14.8

### Síntesis de GC<sub>36</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 179.5 mg de Claritromicina, (0.24 mmoles, 0.8 eq). Obtenemos 136.4 mg de sólido color blanco.

DRX		3.90 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	28.8	5.2	1.2
	Cal.	29.0	5.1	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.36}(\text{H}_2\text{O})$		
T <sup>a</sup> (°C)		25-120	120-300	300-1000
TGA Pérdida de peso (%)		4.1	31.8	12.9

**Síntesis de GC<sub>38</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 224.4 mg de Claritromicina, (0.3 mmoles, 1 eq). Obtenemos 175 mg de sólido color blanco.

DRX		4.01 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	29.3	5.3	1.2
	Cal.	29.6	5.2	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.38}(\text{H}_2\text{O})$		
T <sub>a</sub> (°C)		25-120	120-350	350-1000
TGA Pérdida de peso (%)		2.7	37.9	10.0

**Síntesis de GC<sub>39</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 336.5 mg de Claritromicina, (0.45 mmoles, 1.5 eq). Obtenemos 164 mg de sólido color blanco.

DRX		4.25 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	29.7	5.2	1.1
	Cal.	30.0	5.2	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.39}(\text{H}_2\text{O})$		

### Síntesis de GC<sub>43</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq). Obtenemos 208 mg de sólido color blanco.

DRX		3.95 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	31.4	5.5	1.0
	Cal.	31.5	5.5	1.0
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )( C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.43</sub> (H <sub>2</sub> O)		
T <sup>a</sup> (°C)		25-150	150-700	700-1000
TGA Pérdida de peso (%)		5.2	46.3	3.8
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)		-27.06 (100)	-14.63 (100)	-

### Síntesis de GC<sub>40</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A2) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 1.121 g de Claritromicina, (1.5 mmoles, 5 eq). Obtenemos 165.3 mg de sólido color blanco.

DRX		3.73 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	30.3	5.3	1.0
	Cal.	30.4	5.3	0.9
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )( C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.40</sub> (H <sub>2</sub> O)		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)		-26.68 (100)	-14.35/-9.15 (100)	-



**Síntesis de GC<sub>46</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 500mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 3.51 g de Claritromicina, (4.7 mmoles, 3 eq). Obtenemos 974 mg de sólido color blanco.

DRX		3.83 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	32.1	5.5	1.0
	Cal.	32.2	5.5	1.0
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$		

**Síntesis de materiales de  $\gamma$ -ZrP intercalados con Azitromicina, (Método A).****Síntesis de GA<sub>7</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 22.5 mg de Azitromicina, (0.03 mmoles, 0.1 eq). Obtenemos 106 mg de sólido color blanco.

DRX		2.03 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	8.9	2.9	0.9
	Cal.	8.9	3.0	0.6
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.7}(\text{H}_2\text{O})_2$		

### Síntesis de GA<sub>13</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 44.9 mg de Azitromicina (0.06 mmoles, 0.2 eq). Obtenemos 113.1 mg de sólido color.

DRX		2.05 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	14.2	3.6	1.2
	Cal.	14.2	3.7	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.13}(\text{H}_2\text{O})_2$		
T <sub>a</sub> (°C)		25-150	120-420	420-1000
TGA Pérdida de peso (%)		7.3	11.5	9.4

### Síntesis de GA<sub>18</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 89.9 mg de Azitromicina (0.12 mmoles 0.4 eq). Obtenemos 116.7 mg de sólido color blanco.

DRX		2.21 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	17.9	4.0	1.3
	Cal.	18.1	4.2	1.1
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.18}(\text{H}_2\text{O})_2$		
T <sub>a</sub> (°C)		25-140	140-415	415-1000
TGA Pérdida de peso (%)		6.2	16.2	11.8

**Síntesis de GA<sub>21</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 112.3 mg de Azitromicina (0.15 mmoles 0.5 eq). Obtenemos 126.4 mg de sólido color blanco.

DRX		2.27 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	19.9	4.3	1.4
	Cal.	20.1	4.4	1.2
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.21}(\text{H}_2\text{O})_2$		

**Síntesis de GA<sub>21(2)</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 134.8 mg de Azitromicina (0.18 mmoles, 0.6 eq). Obtenemos 135.1 mg de sólido color blanco.

DRX		2.61 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	19.9	4.3	1.4
	Cal.	20.1	4.5	1.2
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.21}(\text{H}_2\text{O})_2$		

### Síntesis de GA<sub>22</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 179.8 mg de Azitromicina (0.24 mmoles, 0.8 eq). Obtenemos 123.5 mg de sólido color blanco.

DRX		2.64 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	20.5	4.3	1.4
	Cal.	20.7	4.5	1.3
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.22}(\text{H}_2\text{O})_2$		
T <sub>g</sub> (°C)		25-140	140-415	415-1000
TGA Pérdida de peso (%)		5.7	19.9	10.3

### Síntesis de GA<sub>26</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 224.7 mg de Azitromicina (0.3 mmoles, 1 eq). Obtenemos 123.8 mg de sólido color blanco.

DRX		2.77 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	22.9	4.6	1.6
	Cal.	23.1	4.8	1.4
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.26}(\text{H}_2\text{O})_2$		
T <sub>g</sub> (°C)		25-140	140-405	405-1000
TGA Pérdida de peso (%)		3.9	22.3	10.3

### Síntesis de GA<sub>25</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 337 mg de Azitromicina (0.45 mmoles, 1.5 eq). Obtenemos 131 mg de sólido color blanco.

DRX		2.81 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	22.8	4.5	1.5
	Cal.	22.5	4.7	1.4
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.25}(\text{H}_2\text{O})_2$		

### Síntesis de GA<sub>37</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 674 mg de Azitromicina (0.9 mmoles, 3 eq). Obtenemos 189 mg de sólido color blanco.

DRX		3.46 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	28.5	5.4	1.7
	Cal.	28.3	5.5	1.7
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.37}(\text{H}_2\text{O})_2$		
T <sub>a</sub> (°C)		25-120	140-430	405-1000
TGA Pérdida de peso (%)		5.8	36.1	8.2

### Síntesis de GA<sub>31</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A2) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 1.123 g de Azitromicina (1.5 mmoles, 5 eq). Obtenemos 102.7 mg de sólido color blanco.

DRX		3.26 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.4	5.0	1.8
	Cal.	26.5	4.9	1.6
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.31}(\text{H}_2\text{O})_2$		
<sup>31</sup> P		PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)		-26.40 (100)	-14.02 (95)	-

### Síntesis de GA<sub>36</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 600mg de  $\gamma$ -ZrP (1.88 mmoles) y 4.22 g de Azitromicina (5.6 mmoles, 3 eq). Obtenemos 1.088 g de sólido color blanco.

DRX		3.48 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	27.8	5.3	1.7
	Cal.	27.9	5.4	1.7
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.36}(\text{H}_2\text{O})_2$		

### Síntesis de materiales de $\gamma$ -ZrP intercalados con Claritromicina en microondas, Método B.

#### Síntesis de $(GC_{43})_{mw}$

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 120 minutos a 100°C. Obtenemos 200 mg de sólido color blanco.

DRX		3.91 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	30.5	5.5	1.0
	Cal.	30.6	5.6	1.0
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.43}(H_2O)$		
$^{31}P$		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(l)		-26.7 (100)	-14.4/-9.2 (99)	-

#### Síntesis de $(GC_{45})_{mw}$

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 11 minutos a 100°C. Obtenemos 205 mg de sólido color blanco.

DRX		3.88 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	32.2	5.5	1.0
	Cal.	32.2	5.5	1.0
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.45}(H_2O)$		

### Síntesis de (GC<sub>57</sub>)<sub>mw</sub>

Seguendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 223 mg de sólido color blanco.

DRX		4.34 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	35.9	5.9	1.1
	Cal.	35.7	6.0	1.1
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.57}(\text{H}_2\text{O})$		

### Síntesis de (GC<sub>46</sub>)<sub>mw</sub>

Seguendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 3 minutos a 100°C. Obtenemos 205 mg de sólido color blanco.

DRX		3.85 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	32.7	5.5	1.0
	Cal.	32.5	5.5	1.0
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$		



**Síntesis de  $(GC_{46(2)})_{mw}$** 

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 3 minutos a 80°C. Obtenemos 189 mg de sólido color blanco.

DRX		3.89 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	Exp	32.5	5.5	1.0
	Cal.	32.5	5.5	1.0
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.46}(H_2O)$		

**Síntesis de  $(GC_{46(3)})_{mw}$** 

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 670 mg de Claritromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 208 mg de sólido color blanco.

DRX		3.87 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	32.5	5.5	1.0
	Cal.	32.5	5.5	1.0
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.46}(H_2O)$		

### Síntesis de (GC<sub>9</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 24.3 mg de Claritromicina, (0.03 mmoles, 0.1 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 108 mg de sólido color blanco.

DRX		2.38 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	10.9	2.9	0.5
	Cal.	11.1	2.8	0.4
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.09</sub> (H <sub>2</sub> O)		

### Síntesis de (GC<sub>16</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 47.1 mg de Claritromicina, (0.06 mmoles, 0.2 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 124 mg de sólido color blanco.

DRX		2.39 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	17.2	3.7	0.7
	Cal.	17.3	3.6	0.5
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.16</sub> (H <sub>2</sub> O)		

**Síntesis de (GC<sub>31</sub>)<sub>mw</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 93.5 mg de Claritromicina, (0.12 mmoles, 0.4 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 158 mg de sólido color blanco.

DRX		3.56 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.4	4.9	1.0
	Cal.	26.5	4.8	0.8
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.31}(\text{H}_2\text{O})$		

**Síntesis de (GC<sub>36</sub>)<sub>mw</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 140.4 mg de Claritromicina, (0.18 mmoles, 0.6 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 167 mg de sólido color blanco.

DRX		3.72 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	28.8	5.1	1.0
	Cal.	28.8	5.1	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.36}(\text{H}_2\text{O})$		

### Síntesis de (GC<sub>39</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 187 mg de Claritromicina, (0.24 mmoles, 0.8 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 173 mg de sólido color blanco.

DRX		3.76 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	30.0	5.2	1.0
	Cal.	30.0	5.2	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.39}(\text{H}_2\text{O})$		

### Síntesis de (GC<sub>41</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 234 mg de Claritromicina, (0.3 mmoles, 1 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 181 mg de sólido color blanco.

DRX		3.82 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	30.7	5.3	1.0
	Cal.	30.7	5.3	0.9
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.41}(\text{H}_2\text{O})$		

**Síntesis de  $(GC_{41(2)})_{mw}$** 

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 337 mg de Claritromicina, (0.45 mmoles, 1.5 eq), 3 minutos a 60°C. Obtenemos 178 mg de sólido color blanco.

DRX		3.88 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	31.0	5.3	1.0
	Cal.	30.7	5.3	0.9
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_{0.41}(H_2O)$		

**Síntesis de materiales de  $\gamma$ -ZrP intercalados con Azitromicina en microondas.**

**Método B.****Síntesis de  $(GA_{34})_{mw}$ .**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 120 minutos a 100°C. Obtenemos 177 mg de sólido color blanco.

DRX		3.39 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.9	5.2	1.6
	Cal.	27.0	5.3	1.6
F.molecular		$Zr(PO_4)(H_2PO_4)(C_{38}H_{72}N_2O_{12})_{0.34}(H_2O)_2$		

### Síntesis de (GA<sub>33</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 11 minutos a 100°C. Obtenemos 182 mg de sólido color blanco.

DRX		3.43 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.4	5.1	1.6
	Cal.	26.6	5.3	1.6
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.33</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		
<sup>31</sup> P		PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-26.31 (100)	-14.12 (94)	-

### Síntesis de (GA<sub>31</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 9 minutos a 100°C. Obtenemos 157 mg de sólido color blanco.

DRX		3.48 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.7	5.2	1.7
	Cal.	25.6	5.2	1.6
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.31</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		

**Síntesis de (GA<sub>31(2)</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 157 mg de sólido color blanco.

DRX		3.88 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.7	5.2	1.7
	Cal.	25.6	5.2	1.6
F.molecular		<b>Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>0.31</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub></b>		

**Síntesis de (GA<sub>26(2)</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 6 minutos a 80°C. Obtenemos 136 mg de sólido color blanco.

DRX		2.30 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	23.0	4.9	1.6
	Cal.	23.1	4.8	1.4
F.molecular		<b>Zr(PO<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)(C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)<sub>0.26</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub></b>		

### Síntesis de (GA<sub>28</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 664 mg de Azitromicina, (0.9 mmoles, 3 eq), 9 minutos a 80°C. Obtenemos 147 mg de sólido color blanco.

DRX		3.50 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	24.0	4.9	1.6
	Cal.	24.1	4.9	1.5
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.28</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		

### Síntesis de (GA<sub>8</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 22.5 mg de Azitromicina, (0.03 mmoles, 0.1 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 120.6 mg de sólido color blanco.

DRX		2.38 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	9.2	3.0	0.9
	Cal.	9.6	3.1	0.6
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.08</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		



**Síntesis de (GA<sub>15</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 46 mg de Azitromicina, (0.06 mmoles, 0.2 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 122 mg de sólido color blanco.

DRX		2.39 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	16.1	3.7	1.2
	Cal.	15.9	3.9	1.0
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.15}\text{H}_2\text{O}_2$		

**Síntesis de (GA<sub>26(2)</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 93.4 mg de Azitromicina, (0.12 mmoles, 0.4 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 140 mg de sólido color blanco.

DRX		2.61 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	23.0	4.5	1.4
	Cal.	23.1	4.8	1.4
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.26}(\text{H}_2\text{O})_2$		

**Síntesis de (GA<sub>29</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 140.5 mg de Azitromicina, (0.18 mmoles, 0.6 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 147 mg de sólido color blanco.

DRX		2.87 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	24.8	4.7	1.4
	Cal.	24.7	5.0	1.5
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.29</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		

**Síntesis de (GA<sub>30</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de γ-ZrP (0.3 mmoles) y 187 mg de Azitromicina, (0.24 mmoles, 0.8 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 154 mg de sólido color blanco.

DRX		2.98 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.3	4.8	1.6
	Cal.	25.2	5.1	1.6
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )(C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		

**Síntesis de (GA<sub>31(2)</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 234 mg de Azitromicina, (0.3 mmoles, 1 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 120 mg de sólido color blanco.

DRX		2.88 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.7	4.9	1.6
	Cal.	25.7	5.2	1.6
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.31}(\text{H}_2\text{O})_2$		

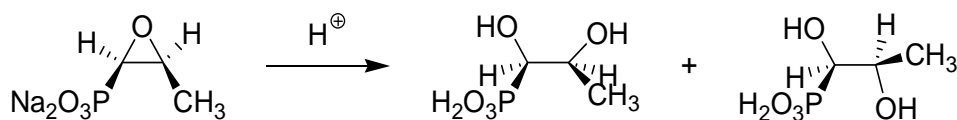
**Síntesis de (GA<sub>33(2)</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método B) con 100mg de  $\gamma$ -ZrP (0.3 mmoles) y 337 mg de Azitromicina, (0.45 mmoles, 1.5 eq), 6 minutos a 100°C. Obtenemos 146 mg de sólido color blanco.

DRX		2.94 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	26.5	5.0	1.6
	Cal.	26.6	5.3	1.6
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.33}(\text{H}_2\text{O})_2$		

**Síntesis de fosfonatos orgánicos mediante la reacción de intercambio topotáctico (Método C).**

**Síntesis del ácido 1,2-dihidrofifosónico.**



Sobre 2.0 g de Fosfomicina disódica (11 mmloes) se añaden 27.5 mL una disolución de HCl 1.0 M (2.5 equivalentes). Se mantiene en agitación durante 30 minutos a Tº ambiente. Pasado este tiempo se elimina el agua a presión reducida. Una vez seco, se añade acetona y se filtra el sólido formado. La parte soluble en acetona se seca y se obtienen 1.64 g de un aceite incoloro que se cuantifica por resonancia dando una riqueza del 90% de (1R, 2R)-dihidroxiropilfosfónico y (1R, 2S)-dihidroxiropilfosfónico en una proporción 2:1 a favor del diastereoisómero (1R, 2R).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: (1R,2S): 1.2 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 3.8 (dd,  $J=12.2$ , 4.7 Hz, 1H), 4.3 (qt,  $J=6.8$ , 4.4 Hz, 1H); (1R, 2R): 1.2 (d  $J=6.8$ , 3H), 3.6 (dd,  $J = 9.8$ , 5.6 Hz, 1H), 3.9 (m, 1H).

**Síntesis de GMe<sub>50</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 500mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 72.8 mg de ácido metilfosfónico, (0.78 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 468 mg de sólido color blanco.

DRX		1.25 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.97	2.12
	Cal.	1.94	2.12
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(l)	-27.20 (100)	-13.73 (59)	23.25 (47)

**Síntesis de GMe<sub>50(2)</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 57.7 mg de ácido metilfosfónico, (0.62 mmoles, 1 eq). Obtenemos 196 mg de sólido color blanco.

DRX		1.23 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.99	1.97
	Cal.	1.97	1.95
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{1.2}$	

### Síntesis de GMe<sub>50(3)</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 1 g de  $\gamma$ -ZrP (3.13 mmoles) y 583.2 mg de ácido metilfosfónico, (6.27 mmoles, 2 eq). Obtenemos 813 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.90	2.01
	Cal.	1.95	2.10
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{1.4}$	

### Síntesis de GMe<sub>72</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método C) pero dejando la reacción durante 4 días. Con 500 mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 291.4 mg de ácido metilfosfónico, (3.14 mmoles, 2 eq). Obtenemos 480 mg de sólido color blanco.

DRX		1.23 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.86	2.14
	Cal.	2.84	2.17
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.28}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.72}(\text{H}_2\text{O})_{1.2}$	

**Síntesis de GMe<sub>65</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 1g de  $\gamma$ -ZrP (3.13 mmoles) y 2.91 g de ácido metilfosfónico, (31.3 mmoles, 10 eq). Obtenemos 980 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.49	2.15
	Cal.	2.52	2.26
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.35}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.65}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(l)	-27.28 (100)	-13.62 (34)	23.0/26.5 (66)

**Síntesis de GPh<sub>22</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 1g de  $\gamma$ -ZrP (3.13 mmoles) y 247.6 mg de ácido fenilfosfónico, (1.57 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 990.4 mg de sólido color blanco.

DRX		1.42 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	4.76	2.00
	Cal.	4.77	2.15
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.78}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.22}(\text{H}_2\text{O})_2$	

### Síntesis de GPh<sub>29</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 1g de  $\gamma$ -ZrP (3.13 mmoles) y 494.8 mg de ácido fenilfosfónico, (3.13 mmoles, 1 eq). Obtenemos 940.1 mg de sólido color blanco.

DRX		1.42 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	6.20	2.11
	Cal.	6.30	2.08
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.71}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.29}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
$\delta$ (ppm)(I)		-27.51 (100)	-11.52 (71)
			5.58 (29)

### Síntesis de GPh<sub>25</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método C, pero dejándolo reacciona 4 días) con 500 mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 496.4 mg de ácido fenilfosfónico, (3.13 mmoles, 2 eq). Obtenemos 524.2 mg de sólido color blanco.

DRX		1.42 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	5.25	2.20
	Cal.	5.39	2.18
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.75}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.25}(\text{H}_2\text{O})_2$	



**Síntesis de GFOP<sub>40</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 100 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.31 mmoles) y 66.35 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.15 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 145.7 mg de sólido color blanco.

DRX		2.10 nm	
		%C	%H
<b>A. Elemental</b>	exp	8.52	1.67
	Cal.	8.51	1.70
<b>F.molecular</b>		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.6}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.4}(\text{H}_2\text{O})_2$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>	-27.33 (100)	-14.14 (60)	16.64 (40)

**Síntesis de GFOP<sub>65</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 100 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.31 mmoles) y 134.1 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.31 mmoles, 1 eq). Obtenemos 152.4 mg de sólido color blanco.

DRX		2.66 nm	
		%C	%H
<b>A. Elemental</b>	exp	11.9	1.46
	Cal.	11.9	1.46
<b>F.molecular</b>		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.6}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.4}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>	-26.98 (100)	-14.42 (36)	16.76 (66)

### Síntesis de GFOP<sub>80</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 100 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.31 mmoles) y 265.4 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.62 mmoles, 2 eq). Obtenemos 169.2 mg de sólido color blanco.

DRX		2.66 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	13.0	1.53
	Cal.	13.1	1.59
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_2$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-26.49 (100)	-14.21 (24)	16.98 (78)

### Síntesis de GGLi<sub>20</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 60.5 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (0.31 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 199.9 mg de sólido color blanco.

DRX		1.26 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.25	1.98
	Cal.	2.22	1.98
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.8}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.2}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	

**Síntesis de GGli<sub>27</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 1 g de  $\gamma$ -ZrP (3.13 mmoles) y 488.6 mg de ácido 1,2-dihidroxi-3-propionilfosfónico, (3.13 mmoles, 1 eq). Obtenemos 1.01 g de sólido color blanco.

DRX		1.30 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.90	2.0
	Cal.	2.97	2.02
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.73}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.27}(\text{H}_2\text{O})_{1.6}$	
<sup>31</sup> P 133	PO <sup>3-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-27.84 (100)	-14.31 (69)	8.29 (31)

**Síntesis de GGli<sub>28</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método C, pero aumentando el tiempo de reacción a 4 días) con 500 mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 489mg de ácido 1,2-dihidroxi-3-propionilfosfónico, (3.13 mmoles, 2 eq). Obtenemos 528.4 mg de sólido color blanco.

DRX		1.32 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.94	2.30
	Cal.	3.01	2.23
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.72}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.28}(\text{H}_2\text{O})_2$	

### Síntesis de GGli<sub>61</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 730 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (4.7 mmoles, 10 eq). Obtenemos 145 mg de sólido color blanco.

DRX		1.32 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	6.58	2.22
	Cal.	6.54	2.11
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.39}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.61}(\text{H}_2\text{O})$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-27.76 (100)	-14.53 (40)	8.55 (61)

### Síntesis de GFos<sub>5</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método C) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 855 mg de fosfomicina disódica (4.7 mmoles, 10 eq). Obtenemos 150 mg de sólido color blanco.

DRX		1.14 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	0.59	1.49
	Cal.	0.59	1.41
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.95}(\text{C}_3\text{H}_6\text{PO}_4)_{0.05}(\text{H}_2\text{O})$	

### Síntesis de fosfonatos orgánicos mediante la reacción de intercambio topotático en el microondas (Método D).

#### Síntesis de (GMe<sub>35</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 29.02 mg de ácido metilfosfónico, (0.32 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 188 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.30	1.97
	Cal.	1.36	1.97
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.65}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.35}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(l)	-27.28 (100)	-13.57 (65)	23.29 (34)

#### Síntesis de (GMe<sub>35(2)</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D, pero 120 minutos a 90°C) con 500 mg de  $\gamma$ -ZrP (1.57 mmoles) y 72.85 mg de ácido metilfosfónico, (0.78 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 475 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.36	1.98
	Cal.	1.36	1.97
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.65}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.35}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	

### Síntesis de (GMe<sub>50</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 57.67 mg de ácido metilfosfónico, (0.62 mmoles, 1 eq). Obtenemos 193 mg de sólido color blanco.

DRX		1.23 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.93	1.95
	Cal.	1.97	1.95
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{1.2}$	

### Síntesis de (GMe<sub>66</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 115.3 mg de ácido metilfosfónico, (1.24 mmoles, 2 eq). Obtenemos 194.5 mg de sólido color blanco.

DRX		1.25 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.66	2.02
	Cal.	2.64	2.01
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.34}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.66}(\text{H}_2\text{O})$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-27.26 (100)	-13.82 (34)	22.37 (65)

**Síntesis de (GMe<sub>60</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método D, pero 11 horas a 160°C) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 87.6 mg de ácido metilfosfónico, (0.94 mmoles, 2 eq). Obtenemos 127 mg de sólido color blanco.

DRX		1.25 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.22	2.10
	Cal.	2.35	2.11
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.4}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.6}(\text{H}_2\text{O})_{1.2}$	

**Síntesis de (GMe<sub>80</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 577 mg de ácido metilfosfónico, (6.2 mmoles, 10 eq). Obtenemos 184 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	3.27	1.82
	Cal.	3.30	1.87
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_{0.5}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>3-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-27.30 (100)	-13.04 (19)	20.9/28.1 (80)

### Síntesis de (GPh<sub>17</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 37.1 mg de ácido fenilfosfónico, (0.23 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 145 mg de sólido color blanco.

DRX		1.42 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	3.79	1.91
	Cal.	3.78	1.94
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.83}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.17}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	

### Síntesis de (GPh<sub>19</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 74.3 mg de ácido fenilfosfónico, (0.47 mmoles, 1 eq). Obtenemos 150 mg de sólido color blanco.

DRX		1.42 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	4.21	1.96
	Cal.	4.21	1.97
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.81}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.19}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	
<sup>31</sup> P	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-27.47 (100)	-14.51 (81)	4.79 (19)



**Síntesis de (GPh<sub>31</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método D pero 11h a 160°C) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 148.7 mg de ácido fenilfosfónico, (0.95 mmoles, 2 eq). Obtenemos 135 mg de sólido color blanco.

DRX		1.52 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	6.52	2.15
	Cal.	6.61	2.25
F.molecular	$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.69}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.31}(\text{H}_2\text{O})_2$		

**Síntesis de (GFOP<sub>45</sub>)<sub>mw</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 100.7 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.23 mmoles, 0.23 eq). Obtenemos 210 mg de sólido color blanco.

DRX		2.23 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	9.40	1.47
	Cal.	9.42	1.49
F.molecular	$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_{0.7}$		

### Síntesis de (GFOP<sub>70</sub>)<sub>mw</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 201.4 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.47 mmoles, 1 eq). Obtenemos 240 mg de sólido color blanco.

DRX		2.69 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	12.60	1.27
	Cal.	12.62	1.29
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_{0.7}$	

### Síntesis de (GFOP<sub>80</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 150 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.47 mmoles) y 402.9 mg de ácido tridecafluorooctilfosfónico, (0.94 mmoles, 2 eq). Obtenemos 256 mg de sólido color blanco.

DRX		2.69 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	13.64	1.22
	Cal.	13.67	1.22
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_{0.8}$	
<sup>31</sup> P 135	PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)	-26.44 (100)	-14.41 (20)	16.86 (82)

**Síntesis de (GGli<sub>15</sub>)<sub>mw</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 60.5 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (0.31 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 206 mg de sólido color blanco.

DRX		1.24 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	1.62	1.93
	Cal.	1.68	1.92
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.85}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.15}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	

**Síntesis de (GGli<sub>21</sub>)<sub>mw</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 200 mg de  $\gamma$ -ZrP (0.62 mmoles) y 121 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (0.62 mmoles, 1 eq). Obtenemos 202 mg de sólido color blanco.

DRX		1.26 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.31	2.04
	Cal.	2.31	2.05
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.79}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.21}(\text{H}_2\text{O})_{1.7}$	

### Síntesis de (GGli<sub>18</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D, pero aumentando el tiempo de reacción a 11h y la temperatura a 160°C) con 150 mg de γ-ZrP (0.47 mmoles) y 188 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (0.94 mmoles, 2 eq). Obtenemos 140 mg de sólido color blanco.

DRX		1.21 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	2.19	2.12
	Cal.	2.18	2.13
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.82}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.18}(\text{H}_2\text{O})_2$	

### Síntesis de (GGli<sub>46</sub>)<sub>mw</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método D) con 100 mg de γ-ZrP (0.31 mmoles) y 490 mg de ácido 1,2-dihidroxiopropionilfosfónico, (3.1 mmoles, 10 eq). Obtenemos 115 mg de sólido color blanco.

DRX		1.34 nm	
		%C	%H
A. Elemental	exp	4.96	2.24
	Cal.	4.90	2.23
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.54}(\text{C}_3\text{H}_7\text{PO}_5)_{0.46}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	

**Intercalación de Claritromicina en de  $\gamma$ -ZrP modificados, (Método A).****Síntesis de GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100 mg de GMe<sub>50</sub> (0.32 mmoles) y 242 mg de Claritromicina, (0.32 mmoles, 1 eq). Obtenemos 182 mg de sólido color blanco.

DRX		3.60 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	28.5	5.26	0.90
	Cal.	28.6	5.20	0.84
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.5</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.5</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.35</sub> (H <sub>2</sub> O)		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)		-27.02 (100)	-14.33 (53)	17.2/24.3 (49)

**Síntesis de GMe<sub>65</sub>C<sub>33</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100 mg de GMe<sub>65</sub> (0.32 mmoles) y 242 mg de Claritromicina, (0.32 mmoles, 1 eq). Obtenemos 167 mg de sólido color blanco.

DRX		3.25 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	29.0	5.23	0.88
	Cal.	28.9	5.29	0.84
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.35</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.65</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.33</sub> (H <sub>2</sub> O)		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
$\delta$ (ppm)(I)		-27.28 (100)	-14.34 (34)	15.1/23.5 (64)

### Síntesis de GMe<sub>80</sub>C<sub>17</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 60 mg de GMe<sub>80</sub> (0.21 mmoles) y 157 mg de Claritromicina, (0.21 mmoles, 1 eq). Obtenemos 65 mg de sólido color blanco.

DRX		3.19 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	20.8	3.97	0.60
	Cal.	20.8	4.12	0.57
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.2</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.8</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.17</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>0.5</sub>		
<sup>31</sup> P		PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-28.2 (100)	-14.8 (17)	16.4/27.1 (78)

### Síntesis de GPh<sub>22</sub>C<sub>40</sub>.

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GPh<sub>22</sub> (0.45 mmoles) y 336.6 mg de Claritromicina, (0.45 mmoles, 1 eq). Obtenemos 255 mg de sólido color blanco.

DRX		3.62 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	31.4	5.43	0.89
	Cal.	31.4	5.54	0.89
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.78</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.22</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.4</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		

**Síntesis de GPh<sub>29</sub>C<sub>35</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GPh<sub>29</sub> (0.45 mmoles) y 338.4 mg de Claritromicina, (0.45 mmoles, 1 eq). Obtenemos 259 mg de sólido color blanco.

DRX		3.60 nm		
		%C	%H	%N
<b>A. Elemental</b>	exp	30.0	5.31	0.92
	Cal.	30.2	5.32	0.82
<b>F.molecular</b>		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.71}(\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.29}(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.35}(\text{H}_2\text{O})_2$		
<sup>31</sup> P		PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>		-27.76 (100)	-14.39 (73)	2.6/6.8 (28)

**Síntesis de GFOP<sub>80</sub>C<sub>12</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 60 mg de GFOP<sub>80</sub> (0.1 mmoles) y 76.8 mg de Claritromicina, (0.1 mmoles, 1 eq). Obtenemos 49.6 mg de sólido color blanco.

DRX		3.39 nm		
		%C	%H	%N
<b>A. Elemental</b>	exp	20.0	2.38	0.31
	Cal.	20.1	2.38	0.26
<b>F.molecular</b>		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.2}(\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_{13}\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.8}(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.12}(\text{H}_2\text{O})$		
<sup>31</sup> P		PO <sup>−</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>		-27.00 (100)	-14.23 (21)	15.86 (81)

### Síntesis de GGli<sub>27</sub>C<sub>37</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GGli<sub>27</sub> (0.46 mmoles) y 343 mg de Claritromicina, (0.46 mmoles, 1 eq). Obtenemos 270 mg de sólido color blanco.

DRX		3.67 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	29.5	5.32	0.97
	Cal.	29.6	5.33	0.86
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.73</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> PO <sub>5</sub> ) <sub>0.27</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub> ) <sub>0.37</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>1.5</sub>		
<sup>31</sup> P 149		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-26.69 (100)	-14.29 (70)	5.73 (28)

### Intercalación de Azitromicina en de γ-ZrP modificados, (Método A).

### Síntesis de GMe<sub>50</sub>A<sub>21</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100 mg de GMe<sub>50</sub> (0.32 mmoles) y 239.6 mg de Azitromicina, (0.32 mmoles, 1 eq). Obtenemos 140 mg de sólido color blanco.

DRX		2.76 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	21.2	4.70	1.30
	Cal.	21.4	4.80	1.24
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.5</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.5</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.21</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-26.87 (100)	-14.46 (50)	16.1/24.4 (51)



**Síntesis de GMe<sub>50</sub>A<sub>29</sub>.**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100 mg de GMe<sub>50</sub> (0.32 mmoles) y 719 mg de Azitromicina, (0.96 mmoles, 3 eq). Obtenemos 164 mg de sólido color blanco.

DRX		2.93 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.8	5.15	1.55
	Cal.	25.8	5.30	1.52
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.29}(\text{H}_2\text{O})_2$		
<sup>31</sup> P		PO <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-26.8 (100)	-14.39 (53)	16.6/24.6 (48)

**Síntesis de GMe<sub>50</sub>A<sub>19</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 100 mg de GMe<sub>50</sub> (0.32 mmoles) y 120 mg de Azitromicina, (0.16 mmoles, 0.5 eq). Obtenemos 133 mg de sólido color blanco.

DRX		2.50 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	21.0	4.47	1.34
	Cal.	20.9	4.36	1.20
F.molecular		$\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3\text{H}_2)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_{0.19}(\text{H}_2\text{O})_2$		

### Síntesis de GMe<sub>80</sub>A<sub>14</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 60 mg de GMe<sub>80</sub> (0.21 mmoles) y 157.3 mg de Azitromicina, (0.21 mmoles, 1 eq). Obtenemos 62.8 mg de sólido color blanco.

DRX		2.17 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	18.0	4.00	0.96
	Cal.	18.1	4.10	0.97
F.molecular	Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.2</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.8</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.14</sub> (H <sub>2</sub> O)			

### Síntesis de GPh<sub>22</sub>A<sub>25</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GPh<sub>22</sub> (0.45 mmoles) y 337 mg de Azitromicina, (0.45 mmoles, 1 eq). Obtenemos 193 mg de sólido color blanco.

DRX		2.84 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	25.2	4.77	1.44
	Cal.	25.0	4.87	1.35
F.molecular	Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.78</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.22</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.25</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>			

**Síntesis de GPh<sub>29</sub>A<sub>25</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GPh<sub>29</sub> (0.45 mmoles) y 337 mg de Azitromicina, (0.45 mmoles, 1 eq). Obtenemos 226.4 mg de sólido color blanco.

DRX		2.91 nm		
		%C	%H	%N
<b>A. Elemental</b>	exp	25.9	4.92	1.45
	Cal.	25.7	4.89	1.34
<b>F.molecular</b>		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.71</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.29</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.25</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>		-27.07 (100)	-14.81 (71)	1.43/6.29 (28)

**Síntesis de GFOP<sub>40</sub>A<sub>13</sub>**

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 60 mg de GFOP<sub>40</sub> (0.13 mmoles) y 99.5 mg de Azitromicina, (0.13 mmoles, 1 eq). Obtenemos 59.3 mg de sólido color blanco.

DRX		2.71 nm		
		%C	%H	%N
<b>A. Elemental</b>	exp	18.4	2.84	0.74
	Cal.	18.4	2.84	0.69
<b>F.molecular</b>		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.35</sub> (CH <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ) <sub>0.65</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.33</sub> (H <sub>2</sub> O)		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
<b>δ (ppm)(I)</b>		-26.61 (100)	-13.74 (59)	15.2 (41)

### Síntesis de GGli<sub>27</sub>A<sub>24</sub>

Siguiendo el procedimiento general (método A) con 150 mg de GGli<sub>27</sub> (0.46 mmoles) y 343 mg de Azitromicina, (0.46 mmoles, 1 eq). Obtenemos 226 mg de sólido color blanco.

DRX		2.94 nm		
		%C	%H	%N
A. Elemental	exp	23.4	4.84	1.39
	Cal.	23.2	4.84	1.40
F.molecular		Zr(PO <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>0.73</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> PO <sub>5</sub> ) <sub>0.27</sub> (C <sub>38</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ) <sub>0.24</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		
<sup>31</sup> P		PO <sup>=</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	RPO <sub>3</sub> H
δ (ppm)(I)		-27.10 (100)	-14.60 (69.0)	5.75 (30)

## 5.5.- Liberación Controlada

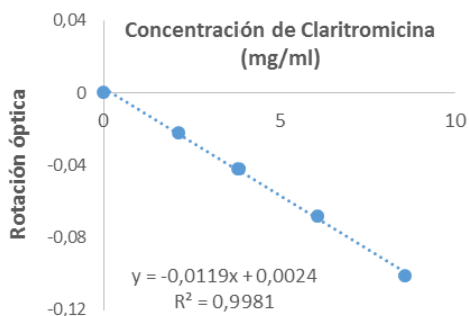
### 5.5.1.-Rectas de calibrado

#### NH<sub>4</sub>Cl

Se llevan a cabo a partir de disoluciones de macrólida de concentraciones conocidas, desde 0 hasta el máximo de liberación calculado a partir del análisis elemental del material utilizado.

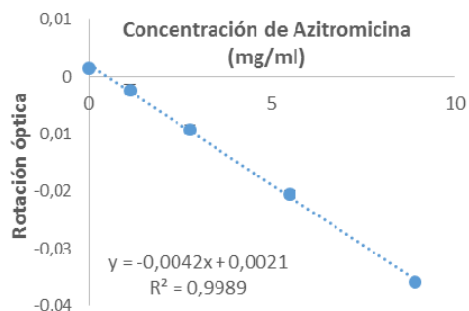
Para los materiales intercalados con Claritromicina, se preparan disoluciones de entre 0 y 9 mg/mL en una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl 0.05M y acetona al 75% en ésta última.

Claritromicina mg/Concentración (mg/mL)	Medida de rotación óptica
0.0/0.0	0.000
8.6/2.15	-0.022
15.4/3.85	-0.042
24.3/6.07	-0.068
34.2/8.55	-0.101



Para los materiales intercalados con Azitromicina se preparan disoluciones de entre 0 y 9 mg/mL en la misma mezcla de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.05M y acetona.

Azitromicina mg/Concentración (mg/mL)	Medida de rotación óptica
0.0/0.0	0.0001
4.5/1.125	-0.0022
11.1/2.775	-0.0092
22.2/5.500	-0.0205
35.7/8.925	-0.0357



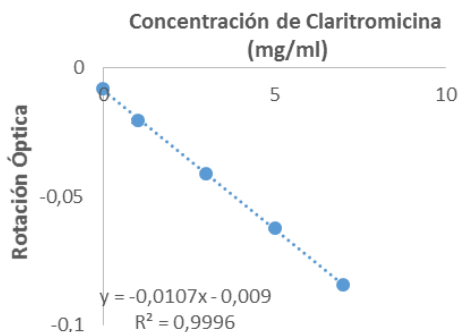
### NaCl:

Se llevan a cabo a partir de disoluciones de macrólida de concentraciones conocidas, desde 0 hasta el máximo de liberación calculado a partir del análisis elemental del material utilizado.

Para los materiales intercalados con Claritromicina, se preparan disoluciones de entre 0 y 7 mg/mL en una mezcla de NaCl 0.1M y acetona al 75% en ésta última.

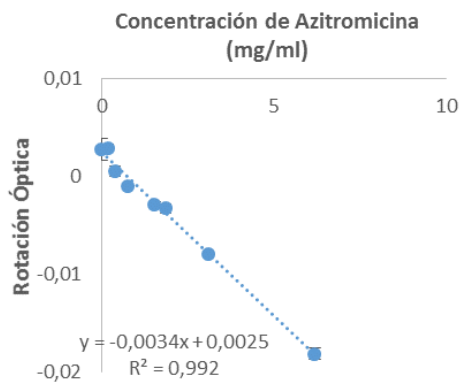
## PARTE EXPERIMENTAL

Claritromicina mg/Concentración (mg/mL)	Medida de rotación óptica
0.0/0.0	-0.008
4.0/1.0	-0.021
12.0/3.0	-0.041
20.0/5.0	-0.062
28.0/7.0	-0.084



Para los materiales intercalados con Azitromicina se preparan disoluciones de entre 0 y 6 mg/mL en la misma mezcla de NaCl 0.1M y acetona, en este caso, la recta de calibrado se hace a concentraciones bajas de Azitromicina debido a que presenta unos valores de rotación óptica más bajos.

Azitromicina mg/Concentración (mg/mL)	Medida de rotación óptica
0.0/0.0	0.0003
2.28/0.19	0.0029
4.68/0.39	0.0005
9.24/0.77	-0.0010
18.48/1.54	-0.0029
22.32/1.86	-0.0033
37.08/3.09	-0.0080
74.28/6.19	-0.0182



A partir de las rectas de calibrado podremos determinar la cantidad de antibiótico que, tras una liberación a un tiempo determinado, nos queda en las aguas de reacción.

### 5.5.2.-Método general de liberación con $\text{NH}_4\text{Cl}$ y $\text{NaCl}$ según el protocolo 1

En varios tubos de centrifuga, se suspenden 70 mg de material intercalado con Claritromicina (GC) o Azitromicina (GA) en 1 mL de acetona. Sobre ello se adiciona el volumen necesario de una disolución de cloruro amónico acorde con los cálculos previos de equivalentes respecto a la macrólida que queremos adicionar. Las suspensiones se llevan a 4mL con acetona y se mantienen a temperatura ambiente durante un tiempo determinado (15 minutos, 1h, 4h y 24h). Pasado este tiempo, se centrifugan para separar el material resultante de la disolución.

Ésta última se enrasa a 4mL (si fuese necesario) y se analiza en el polarímetro para obtener el dato de rotación óptica a partir del cual, y con la recta de calibrado, calculamos la cantidad del antibiótico liberado. Por otro lado, el material se seca a  $100^\circ\text{C}$  durante 24 horas y se acondiciona durante 48h en un desecador de  $\text{BaCl}_2$ . Tras esto, se analiza por análisis elemental y difracción de RX.

#### Experimentos realizados con $\text{GC}_{46}$

##### 1 equivalente de $\text{NH}_4\text{Cl}$

Según el procedimiento descrito, sobre cuatro tubos de centrífuga con el material de partida  $\text{GC}_{46}$  (0.108 mmol, 0.05 mmol de Claritromicina), se añade 1.0 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.05M y se obtienen los resultados expresados en las tablas.

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
0.0	-0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
0.25	-0.010	4.1	11
1.0	-0.014	5.5	15
4.0	-0.025	9.2	25
24.0	-0.033	11.9	32

<sup>2</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>3</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durante 24 h. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 283).

## PARTE EXPERIMENTAL

Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>		Distancia interlaminar <sup>3</sup> nm	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)
	%C	%H	%N	y	m		
0.0	30.9(31.1)	5.4(5.4)	1.0(1.0)	-	0.42	3.8	0.0(0)
0.25	27.7(27.8)	5.3(5.1)	1.2(1.2)	0.15	0.34	3.9	5.6 (15)
1.0	24.6(24.8)	4.7(4.7)	1.3(1.3)	0.20	0.28	3.9	8.9 (24)
4.0	23.7(23.7)	4.8(4.6)	1.3(1.4)	0.23	0.26	3.4	10.1 (27)
24.0	22.1(22.0)	4.4(4.3)	1.4(1.4)	0.25	0.23	3.3	12.0 (32)

<sup>1</sup>Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{NH}_3)_y(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_m(\text{H}_2\text{O})$ . <sup>3</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).

### 3 equivalentes de NH<sub>4</sub>Cl

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 285, sobre cuatro tubos de centrífuga con 70 mg del material de partida **GC<sub>46</sub>** (0.108 mmol, 0.05 mmol de Claritromicina), se añaden 1.5 mL de NH<sub>4</sub>Cl 0.1M.

En las tablas se muestran los resultados obtenidos.

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha$ <sup>1</sup>	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
0.0	-0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
0.25	-0.026	9.4	26
1.0	-0.050	17.6	47
4.0	-0.052	18.3	49
24.0	-0.069	24.0	64

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 283).



Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>		Distancia interlamilar <sup>3</sup> nm	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)
	%C	%H	%N	y	m		
<b>0.0</b>	30.9(31.1)	5.4(5.4)	1.0(1.0)	-	0.42	3.8	0.0 (0)
<b>0.25</b>	21.4(21.3)	4.4(4.3)	1.6(1.6)	0.31	0.22	3.6	12.7 (34)
<b>1.0</b>	18.2(18.5)	3.9(3.9)	1.7(1.7)	0.35	0.18	3.1	16.0 (43)
<b>4.0</b>	14.6(14.6)	3.4(3.6)	2.2(2.2)	0.50	0.13	2.9	18.6 (50)
<b>24.0</b>	10.8(10.8)	3.0(3.0)	2.3(2.3)	0.55	0.09	1.1	24.5 (66)

<sup>1</sup> Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{NH}_3)_y(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_m(\text{H}_2\text{O})$ . <sup>3</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).

## 2 equivalentes de NaCl.

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 285, sobre cuatro tubos de centrífuga con 70 mg del material de partida **GC<sub>46</sub>** (0.108 mmol, 0.05 mmol de Claritromicina), se añaden 1.0 mL de NaCl 0.1M.

En las tablas se muestran los resultados obtenidos.

Tiempo (h)	Rotación óptica <sup>1</sup> $\alpha$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
<b>0.0</b>	-0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
<b>0.25</b>	-0.029	14.2	38
<b>1.0</b>	-0.015	9.0	24
<b>4.0</b>	-0.030	14.6	39
<b>24.0</b>	-0.028	13.8	37

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (Página 53).

## PARTE EXPERIMENTAL

Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>	Distancia interlamina <sup>3</sup>	Cantidad liberada <sup>4</sup>
	%C	%H	%N			
0.0	30.9(31.1)	5.4(5.4)	1.0(1.0)	0.42	3.8	0.0 (0)
0.25	23.4(23.4)	4.4(4.3)	1.0(0.7)	0.26	3.5	10.4 (28)
1.0	22.9(22.9)	4.3(4.2)	0.9(0.7)	0.25	4.0	10.8 (29)
4.0	24.4(24.5)	4.5(4.4)	1.0(0.8)	0.28	3.5	9.3 (25)
24.0	21.0(20.9)	4.1(4.0)	0.9(0.7)	0.22	3.5	13.0 (35)

<sup>1</sup>Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $Zr(PO_4)(H_{1.5}Na_{0.5}PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_m(H_2O)$ . <sup>3</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).

### 4 equivalentes de NaCl.

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 285, sobre cuatro tubos de centrífuga con 70 mg del material de partida **GC<sub>46</sub>** (0.108 mmol, 0.05 mmol de Claritromicina), se añaden 1.0 mL de NaCl 0.2M.

En las tablas se muestran los resultados obtenidos.

Tiempo (h)	Rotación óptica <sup>1</sup> $\alpha$	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
0.0	-0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
0.25	-0.028	13.8	37
1.0	-0.018	10.1	27
4.0	-0.025	12.7	34
24.0	-0.037	17.2	46

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (Página 53).

Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>	Distancia interlamina <sup>3</sup> nm	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)
	%C	%H	%N	m		
0.0	30.9(31.1)	5.4(5.4)	1.0(1.0)	0.42	3.8	0.0 (0)
0.25	22.1(22.3)	4.0(4.1)	0.8(0.7)	0.24	3.5	11.9 (32)
1.0	23.8 (23.9)	4.4 (4.3)	1.0 (0.8)	0.27	3.5	10.1 (27)
4.0	23.9 (23.9)	4.5 (4.3)	1.0 (0.8)	0.27	3.8	9.7 (26)
24.0	20.4 (20.4)	4.0 (3.9)	0.8 (0.6)	0.21	3.4	13.8 (37)

<sup>1</sup>Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $Zr(PO_4)(H_{1.5}Na_{0.5}PO_4)(C_{38}H_{69}NO_{13})_m(H_2O)$ . <sup>3</sup> Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida (70 mg de GC<sub>46</sub> que alberga en su interior 37.3 mg de Claritromicina intercalada).

### Experimentos realizados con Azitromicina:

#### 1 equivalente de NH<sub>4</sub>Cl

Según el procedimiento descrito, sobre cuatro tubos de centrífuga con el material de partida **GA<sub>36</sub>** (0.119 mmol, 0.043 mmol de Azitromicina), se añaden 0.86 mL de NH<sub>4</sub>Cl 0.05M.

En las tablas se muestran los resultados obtenidos.

Tiempo (h)	Rotación óptica <sup>1</sup> α	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
0.0	0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
0.25	-0.004	5.8	18
1.0	-0.007	8.7	27
4.0	-0.014	15.3	48
24.0	-0.020	21.0	66

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (Página 52).

## PARTE EXPERIMENTAL

Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>		Distancia interlamilar <sup>3</sup> nm	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)
	%C	%H	%N	y	m		
0.0	27.0(27.0)	5.2(5.3)	1.7(1.7)	-	0.35	3.3	0.0 (0)
0.25	18.3(18.5)	4.4(4.4)	2.2(2.2)	0.35	0.19	2.3	10.1 (34)
1.0	17.4(17.1)	4.3(4.3)	2.2(2.2)	0.37	0.17	2.5	12.2 (38)
4.0	17.4(17.1)	4.1(4.3)	2.1(2.2)	0.35	0.17	2.3	12.2 (38)
24.0	10.2(10.1)	3.1(3.3)	1.8(1.8)	0.35	0.09	2.2	20.2 (63)

<sup>1</sup>Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{NH}_3)_y(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_m(\text{H}_2\text{O})_2$ . <sup>3</sup>Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida 70 mg de GA<sub>36</sub> que alberga en su interior 32.0 mg de Azitromicina intercalada.

### 3 equivalentes de NH<sub>4</sub>Cl

Según el procedimiento descrito, sobre cuatro tubos de centrífuga con el material de partida GA<sub>36</sub>, se añaden 2.58 mL de NH<sub>4</sub>Cl 0.05M.

En las tablas se muestran los resultados obtenidos.

Tiempo (h)	Rotación óptica <sup>1</sup> α	Cantidad liberada <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada (%)
0.0	0.001 <sup>2</sup>	0.0	0
0.25	-0.017	18.2	57
1.0	-0.023	23.9	75
4.0	-0.028	28.7	90
24.0	-0.030	30.6	95

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup> Valor de la rotación observada en las aguas madres resultantes de suspender el material de partida en el disolvente sin NH<sub>4</sub>Cl durante 24 h. <sup>3</sup> Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (Página 52).

Tiempo (h)	Análisis elemental experimental (calculado) <sup>1</sup>			Fórmula molecular <sup>2</sup>		Distancia interlaminar <sup>3</sup> nm	Cantidad liberada <sup>4</sup> mg (%)
	%C	%H	%N	y	m		
<b>0.0</b>	27.0(27.0)	5.2(5.3)	1.7(1.7)	-	0.35	3.3	0.0 (0)
<b>0.25</b>	4.3(4.1)	2.4(2.5)	3.4(3.2)	0.70	0.03	1.1	26.9 (84)
<b>1.0</b>	4.1(4.1)	2.4(2.5)	3.5(3.2)	0.70	0.03	1.1	27.2 (85)
<b>4.0</b>	5.4(5.3)	2.5(2.6)	3.3(3.2)	0.70	0.04	1.1	25.9 (81)
<b>24.0</b>	4.1(4.1)	2.4(2.5)	3.5(3.2)	0.70	0.03	1.1	27.2 (85)

<sup>1</sup>Análisis elemental del sólido centrifugado. <sup>2</sup>  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{NH}_3)_y(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12})_m(\text{H}_2\text{O})_2$ . <sup>3</sup>Deducida a partir de difracción de rayos x de polvo. <sup>4</sup> Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del análisis elemental por diferencia con el material de partida 70 mg de GA<sub>36</sub> que alberga en su interior 32.0 mg de Azitromicina intercalada.

### 5.5.3.-Método general de liberación con NH<sub>4</sub>Cl y NaCl mediante el protocolo 2

En un tubo de centrífuga se suspenden 150 mg de un material intercalado con Claritromicina (GC) o Azitromicina (GA) en 8 mL de Acetona. Sobre ello se adicionan 4 mL de una disolución de NH<sub>4</sub>Cl que contiene los equivalentes necesarios con respecto a la macrólida que queremos adicionar. La suspensión se mantiene agitando a temperatura ambiente durante el tiempo requerido, por ejemplo, 15 minutos, y pasado este tiempo se renueva la disolución. Para ello se centrifuga y se separa el sólido del líquido. Sobre el material se vuelve a añadir la mezcla anterior de acetona: NH<sub>4</sub>Cl y las aguas de reacción se analizan en el polarímetro para obtener la cantidad de macrólida liberada a ese tiempo. Esto se repite pasada 1h, 4h y 24 h de modo que obtenemos datos de liberación a esos tiempos.

### Liberación de Claritromicina: 1 equivalente $\text{NH}_4\text{Cl}$

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado  $\text{GC}_{46}$  (0.23 mmol, 0.107 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.026M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.021	23.6	23.6	29
1.0	-0.018	20.6	44.2	54
4.0	-0.022	23.6	67.8	84
24.0	-0.011	13.5	81.3	100

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. ). <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición.<sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Claritromicina: 0.5 equivalentes $\text{NH}_4\text{Cl}$

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado  $\text{GC}_{46}$  (0.23 mmol, 0.107 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.013M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.024	26.6	26.6	33
1.0	-0.013	15.5	42.1	52
4.0	-0.012	14.5	56.7	70
24.0	-0.011	13.5	70.2	87

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. ). <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición.<sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

**Liberación de Claritromicina: 0.25 equivalentes  $\text{NH}_4\text{Cl}$** 

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GC<sub>46</sub>** (0.23 mmol, 0.107 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$   $6.7 \times 10^{-3}\text{M}$  en cada adición. En siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
<b>0.25</b>	-0.018	20.0	20.0	24.7
<b>1.0</b>	-0.018	20.0	40.0	49.5
<b>4.0</b>	-0.013	14.8	54.8	67.8
<b>24.0</b>	-0.013	15.2	70.0	86.6

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. ). <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

**Liberación de Claritromicina: 1 equivalente  $\text{NaCl}$** 

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GC<sub>46</sub>** (0.23 mmol, 0.107 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NaCl}$  0.026M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
<b>0.25</b>	-0.025	26.9	26.9	33
<b>1.0</b>	-0.012	12.3	39.2	48
<b>4.0</b>	-0.009	9.0	48.2	60
<b>24.0</b>	-0.007	6.7	54.9	68

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. ). <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup> Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Claritromicina: 2 equivalentes NaCl

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GC<sub>46</sub>** (0.23 mmol, 0.107 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de NaCl 0.052M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.033	35.9	35.9	44
1.0	-0.006	5.6	41.5	51
4.0	-0.008	7.8	49.3	61
24.0	-0.005	4.5	53.8	67

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de la masa de Claritromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.46}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 80.8 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Azitromicina: 1 equivalente NaCl

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 292. Sobre 150 mg del material intercalado **GA<sub>43</sub>** (0.23 mmol, 0.1 mmoles de Azitromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de NaCl 0.025M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.007	33.5	33.5	43
1.0	-0.004	22.9	56.5	73
4.0	-0.001	12.3	68.8	89
24.0	0.000	8.8	77.6	100

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.43}(\text{H}_2\text{O})_2$  que contiene 77.5 mg de Azitromicina en su interior.



**Liberación de Azitromicina: 0.5 equivalentes NaCl**

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 292. Sobre 150 mg del material intercalado **GA<sub>43</sub>** (0.23 mmol, 0.1 mmoles de Azitromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de NaCl 0.025M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.007	21.7	21.7	28.1
1.0	-0.005	16.0	37.7	48.7
4.0	-0.004	14.7	52.4	67.7
24.0	0	3.5	55.9	72.2

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.43}(\text{H}_2\text{O})_2$  que contiene 77.5 mg de Azitromicina en su interior.

**Liberación a partir de GMe<sub>50</sub>****Liberación de Claritromicina con NH<sub>4</sub>Cl (1 equivalente).**

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>** (0.27 mmol, 0.093 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de NH<sub>4</sub>Cl 0.023M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

## PARTE EXPERIMENTAL

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.047	49.8	49.8	71
1.0	-0.010	12.5	62.3	89
4.0	-0.003	5.4	67.8	97
24.0	0.000	2.4	70.2	100

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>Resultado de la suma de masa de Claritromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.35}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 70 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Claritromicina con NaCl (1 equivalente)

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GMe<sub>50</sub>C<sub>35</sub>** (0.27 mmol, 0.093 mmoles de Claritromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de NaCl 0.023M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.042	46.0	46.0	66
1.0	-0.013	13.4	59.4	85
4.0	-0.003	2.2	61.7	88
24.0	-0.002	1.1	62.8	90

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Claritromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>Resultado de la suma de masa de Claritromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13})_{0.35}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 70 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Azitromicina con $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1 equivalente)

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub>** (0.30 mmol, 0.080 mmoles de Azitromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.02M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.008	28.3	28.3	47
1.0	-0.004	16.8	45.1	75
4.0	-0.001	8.3	53.4	89
24.0	0	5.4	58.8	98

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>Resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.26}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 60 mg de Claritromicina en su interior.

### Liberación de Azitromicina con $\text{NaCl}$ (1 equivalente)

Se lleva a cabo el procedimiento descrito en la página 60. Sobre 150 mg del material intercalado **GMe<sub>50</sub>A<sub>26</sub>** (0.30 mmol, 0.080 mmoles de Azitromicina) se añaden 8 mL de Acetona y 4 mL de una disolución de  $\text{NaCl}$  0.02M en cada adición. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Tiempo (h)	Rotación óptica $\alpha^1$	Cantidad liberada <sup>2</sup> (mg)	Cantidad liberada total <sup>3</sup> (mg)	Cantidad liberada <sup>4</sup> (%)
0.25	-0.005	26.1	26.1	44.3
1.0	-0.002	15.5	41.6	70.6
4.0	0	8.5	50.1	84.9
24.0	0	8.5	58.6	99.3

<sup>1</sup> Valor directo medido en las aguas madres de la centrifugación del sólido. <sup>2</sup>Cantidad liberada de Azitromicina calculada a partir del valor de la rotación óptica y las correspondientes curvas de calibrado (página 52). <sup>3</sup>Resultado de la suma de masa de Azitromicina liberada en cada adición. <sup>4</sup>Partiendo de 150 mg de un material con fórmula molecular  $\text{Zr}(\text{PO}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)_{0.5}(\text{CH}_3\text{PO}_3)_{0.5}(\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{13})_{0.26}(\text{H}_2\text{O})$  que contiene 60 mg de Claritromicina en su interior.

